

THESE

PRESENTÉE

AU CENTRE D'ORSAY

UNIVERSITE PARIS-SUD

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES

PAR

ROGER SARFATI

Etude des alcaloïdes de l'Homalium pronyense Guillaum.

Détermination de la structure de l'homaline
par la synthèse totale stéréosélective
de la bisdihydrodesoxohomaline

Soutenue le 12 Novembre 1971 devant la Commission d'Examen

MM. FETIZON

Président

KAGAN
JANOT
GOUTAREL
BRICAS

}
Examineurs

THESE

PRESENTEE

AU CENTRE D'ORSAY

UNIVERSITE PARIS-SUD

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES

PAR

ROGER SARFATI

Etude des alcaloïdes de l'Homalium pronyense Guillaum.

Détermination de la structure de l'homaline
par la synthèse totale stéréosélective
de la bisdihydrodesoxohomaline

Soutenue le 12 Novembre 1971 devant la Commission d'Examen

MM. FETIZON

Président

KAGAN
JANOT
GOUTAREL
BRICAS

} Examineurs



A MONSIEUR MARCEL FETIZON

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Membre de l'Académie des Sciences
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

A MONSIEUR HENRI KAGAN

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

A MONSIEUR EVANGELOS BRICAS

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui ont accepté de juger ce travail

En hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Membre de l'Académie des Sciences

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles
du Centre National de la Recherche Scientifique

qui m'a fait l'honneur de m'accueillir
dans son laboratoire et m'a prodigué tant
de marques d'intérêt et de bienveillance

En hommage de respectueuse et profonde gratitude.

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui m'a confié le sujet de cette thèse et en
a guidé la réalisation en ne cessant de me
faire bénéficier de sa grande compétence et
de sa bienveillance

En témoignage de profond attachement et de sincère reconnaissance

A MADemoiselle MARY PAÏS

Chargée de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui a dirigé ce travail et m'a prodigué
son expérience et ses conseils avec
autant de compétence que d'ineffable
bienveillance

En témoignage de vive reconnaissance et de profonde amitié.

A MONSIEUR FRANCOIS-XAVIER JARREAU

Maître de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui a dirigé ce travail en me faisant
profiter de son esprit de rigueur et
a su me communiquer sa persévérance et
son dynamisme

En témoignage de profonde gratitude et de sincère amitié.

A MA MERE

dont la ténacité et le dévouement
ont toujours été incomparables

En témoignage de reconnaissance et de profonde affection

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

AVANT - PROPOS

L'expérience est la source unique de la vérité : elle seule peut nous apprendre quelque chose de nouveau, elle seule peut nous donner la certitude.

H. POINCARÉ

(La Science et l'Hypothèse)

La chimie des Substances Naturelles, et en particulier l'étude des alcaloïdes, a, de tous temps, éveillé l'attention des pharmaciens, depuis la découverte de la quinine par les pharmaciens PELLETIER et CAVENTOU en 1820. Ceci est dû au fait que ces substances représentent le plus souvent les principes actifs des plantes qui les contiennent et qu'elles sont ainsi douées d'une activité physiologique généralement importante. De plus, c'est en partie grâce aux travaux qui leur ont été consacrés dès cette époque que d'immenses progrès ont pu être réalisés en thérapeutique, comme d'ailleurs en Chimie Organique (1).

Ainsi, depuis plus de trente cinq ans, Monsieur le Professeur M.-M. JANOT et Monsieur R. GOUTAREL se sont-ils spécialisés dans leur étude, tant sur le plan de la détermination de leurs structures que sur celui de leurs propriétés chimiques et de leur synthèse.

En même temps qu'il obtenait d'importants résultats dans le domaine des "plantes à alcaloïdes indoliques", puis dans celui des "plantes à alcaloïdes stéroïdiques" et enfin dans celui des "plantes à alcaloïdes

peptidiques", Monsieur R. GOUTAREL a dirigé ses investigations vers d'autres familles botaniques.

Dans le cadre de ces recherches systématiques, MM. M.-M. JANOT et R. GOUTAREL m'ont fait l'honneur de me confier, sous la direction de Mademoiselle M. PAIS et de Monsieur F.-X. JARREAU, l'étude chimique des alcaloïdes extraits des feuilles de l'Homalium pronyense Guillaum. étude qui a conduit à l'isolement de quatre alcaloïdes nouveaux, à la détermination de leur structure, et à la synthèse totale stéréospécifique du dérivé réduit de l'un d'entre eux.

O
O O

Je ne saurais commencer cet exposé sans remercier :

- . M. G. MAILLARD, Président Directeur Général des Laboratoires JOULLIE, pour une subvention généreusement accordée lors de mes débuts dans la recherche ;
- . M. J. RENARD, Président Directeur Général de l'Omnium Chimique à Bruxelles, qui nous a procuré un échantillon d'homaline extraite d'un Homalium sp. africain ;
- . Le Centre National de la Recherche Scientifique, qui a permis la réalisation matérielle de ce travail ;
- . M. E. BRICAS, Directeur de Recherche, qui a bien voulu me parrainer auprès de cet organisme ;
- . M. M. CORBASSON, Directeur du Centre Technique Forestier Tropical de Nouvelle-Calédonie et M. T. SEVENET, qui nous ont procuré les échantillons de feuilles d'Homalium pronyense ;
- . MM. J.E. VIDAL du Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris et H. SLEUMER du Rijksherbarium de Leyde qui ont bien voulu assurer la détermination botanique de l'Homalium pronyense ;
- . Les Services de R.M.N., de Microanalyse et de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.

Je tiens également à remercier Mme MONGE et tous les membres du Service du Professeur M.-M. JANOT, du Laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris et de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles,

et plus particulièrement, mes camarades de laboratoire :

F. FRAPPIER, J. MARCHAND, L. DJAKOURE, Mlle J. THIERRY,
A. MONTAGNAC et F. ROCCHICCIOLI,

qui, à des titres divers, m'ont aidé et conseillé.

O
O O

Le plan adopté pour l'exposé de ce travail est le suivant :

AVANT-PROPOS

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I	Généralités botaniques sur l' <u>Homalium</u> <u>pronyense</u> Guillaum.
Chapitre II	Extraction et isolement des alcaloïdes
Chapitre III	Etude par dégradation des alcaloïdes - Homaline - Alcaloïdes mineurs : - Hopromine - Alcaloïdes hydroxylés - Conclusion
Chapitre IV	Etude de la synthèse de diaza- et tétraaza- cycloalcanes - Introduction - Synthèse du méthyl-1 benzyl-2 diaz-1,4 cycloheptane - Synthèse du méthyl-1 phényl-2 diaz-1,5 cyclooctane racémique - Synthèse du butylène-5,5' di-(méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane) (mélange de diastéréoisomères) - Essai de synthèse du diphényl-4,12 diméthyl-5,13 tétraaza-1,5,9,13 bicyclo-[7.7.4] eicosane

Chapitre V

Synthèse de la bisdihydrodesoxohomaline
optiquement active - Structure de l'homaline.

- Introduction et travaux antérieurs
- Synthèse de la D(-) N-méthyl- β -phényl- β -alanine
- Synthèse de la bisdihydrodesoxohomaline
- Structure de l'homaline - hypothèses biogénétiques

PARTIE EXPERIMENTALE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

```

-:-:-:-:-:-:-
-:-:-:-:-:-:-
-:-:-:-:-:-:-
-:-:-:-:-:-
-:-:-:-:-
-:-:-:-
-:-:-
-:-
-:-
-

```

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I

Généralités botaniques sur l'Homalium pronyense Guillaum.

Le genre Homalium a été décrit pour la première fois en 1760 par JACQUIN (2), puis placé dans la famille des Samydacées par différents auteurs (3,4). BAILLON (5), quant à lui, l'a désigné sous le nom d'Acomas et placé dans la tribu des Homaliées, famille des Bixacées, en précisant toutefois que c'est une famille par enchaînement, où on ne trouve que peu de caractères communs et constants.

En 1859, BENTHAM (6) relie le genre Blackwellia au genre Homalium.

Plus récemment, ENGLER, dans ses différents ouvrages, range les Homalium, à côté d'autres genres, dans la tribu des Homaliées, famille des Flacourtiacées (7,8), famille où ont été incorporées les Samydacées. Cette classification paraît adoptée à l'heure actuelle (9,10).

Néanmoins, GUILLAUMIN, dans sa flore de Nouvelle-Calédonie (11), a préféré considérer les Homalium comme le genre unique des Homaliacées, famille qui fait partie, comme les Flacourtiacées, des Angiospermes Dicotylédones. Toutefois, dans la dernière édition du "Syllabus der Pflanzenfamilien", publiée en 1964 (12), ENGLER maintient sa classification précédente, tout en précisant que certaines tribus avaient pu être considérées comme formant une famille à part, en particulier les Homaliacées.

Le genre Homalium comprend environ 200 espèces, réparties dans les régions tropicales : Afrique, Amérique Centrale, Malaisie, Nouvelle-Calédonie, etc...

La présence d'alcaloïdes a déjà été signalée dans un Homalium d'origine australienne : l'Homalium alnifolium (13).

Notre étude a porté sur un Homalium récolté en Nouvelle-Calédonie, en fin de floraison : l'Homalium pronyense Guillaum. C'est un arbre de 6 à 10 mètres de haut, que l'on ne trouve qu'en Nouvelle-Calédonie et dont GUILLAUMIN a fait une description botanique très précise (14).

Ses caractères essentiels sont les suivants :

- . Feuilles ovoïdes, alternes, stipulées, à bord ondulé.
- . Fleurs hermaphrodites, à pédicelle distinct.

Calice à 8-10 lobes ; sépales et pétales semblables ; 8-10 pétales insérés à la gorge du calice ; 40-50 étamines, en 8-10 fascicules distincts opposés aux pétales, à anthères biloculaires s'ouvrant par des fentes longitudinales ; ovaire semi-supère, uniloculaire, comportant 3-4 styles, et un nombre infini d'ovules anatropes.

- . Fruit en capsule s'ouvrant en 2-5 valves à la partie supérieure.
- . Graines peu nombreuses.
- . Embryon droit, dans un albumen charnu.

CHAPITRE II

Extraction et isolement des alcaloïdes

1° - OBTENTION DES BASES BRUTES

Les feuilles d'Homalium pronyense Guillaum., pulvérisées, puis alcalinisées par une solution aqueuse d'ammoniaque à 40% pour déplacer les alcaloïdes de leurs combinaisons naturelles, sont épuisées par de l'éther, dans l'appareil de Soxhlet. Après concentration partielle du solvant, la solution extractive est traitée par une solution saturée d'acide sulfamique.

L'alcalinisation par l'ammoniaque de la solution aqueuse de sulfamates d'alcaloïdes ainsi obtenue fournit un précipité d'alcaloïdes bruts qui est extrait par de l'éther. Le solvant est évaporé.

Le rendement final est de 0,5%.

L'analyse préliminaire de ces bases brutes par C.C.M.* montre la présence de trois taches principales.

* - C.C.M. : Chromatographie en couche mince.

2° - SEPARATION ET PURIFICATION DES DIFFERENTS ALCALOIDES

La purification des bases brutes a été entreprise tout d'abord par chromatographie sur colonne d'alumine, la pureté de chaque fraction étant contrôlée par C.C.M. De cette façon, quatre fractions principales ont été séparées, dénommées A, B, C et D.

La fraction B, pondéralement la plus importante, est pratiquement pure en C.C.M. Elle cristallise spontanément. L'alcaloïde ainsi obtenu a été dénommé HOMALINE.

La fraction A, éluee en tête de chromatographie par l'éther, n'est pas rigoureusement pure. Soumise à une nouvelle chromatographie sur colonne de silice, elle livre une base, pure en C.C.M., qui n'a pu être obtenue cristallisée. Elle a été nommée HOPROMINE.

L'examen en C.C.M. des fractions C et D, éluées par l'éther-méthanol (99-1) dans les mêmes conditions que l'homaline, mais après celle-ci, montre qu'il s'agit d'un mélange en proportions variables de deux bases de polarités très voisines, la fraction C étant néanmoins très enrichie en l'une des deux. Une nouvelle chromatographie sur colonne d'alumine de la fraction C a permis d'isoler cette base sous forme d'une huile non cristallisable, bien que pure en C.C.M. Elle a été dénommée HOPROMINOL.

La même opération, réalisée sur la fraction D, s'est révélée infructueuse. L'isolement de la quatrième base a finalement été effectué après acétylation préalable des fractions les plus enrichies, l'examen de leur spectre I.R. permettant de pressentir la présence, dans la molécule, d'une fonction alcool (bande hydrogène mobile à $3300-3400\text{cm}^{-1}$ et bande à 1080cm^{-1}). La saponification des fractions pures en C.C.M. fournit un alcaloïde non cristallisable qui a été nommé HOPROMALINOL.

Ainsi, de l'Homalium pronyense Guillaum., ont été isolés :

- . Un alcaloïde majeur cristallisé : l'homaline,
- . et trois alcaloïdes mineurs : l'hopromine, l'hoprominol et l'hopromalinol.

Notons que l'homaline a aussi pu être isolée, selon une technique analogue, à partir d'un Homalium récolté en Afrique (Guinée forestière), dont l'identification botanique est incertaine.

CHAPÎTRE III

Etude par dégradation des alcaloïdes

1. HOMALINE

L'homaline (15) cristallise dans l'acétone sous forme de cristaux blancs, $F = 134^\circ$, $[\alpha]_D = -34^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$) et répond à la formule brute $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_4$. Le poids moléculaire est confirmé en spectrométrie de masse par un ion $\text{M}^{+} = 490$.

1.1. Données spectrales

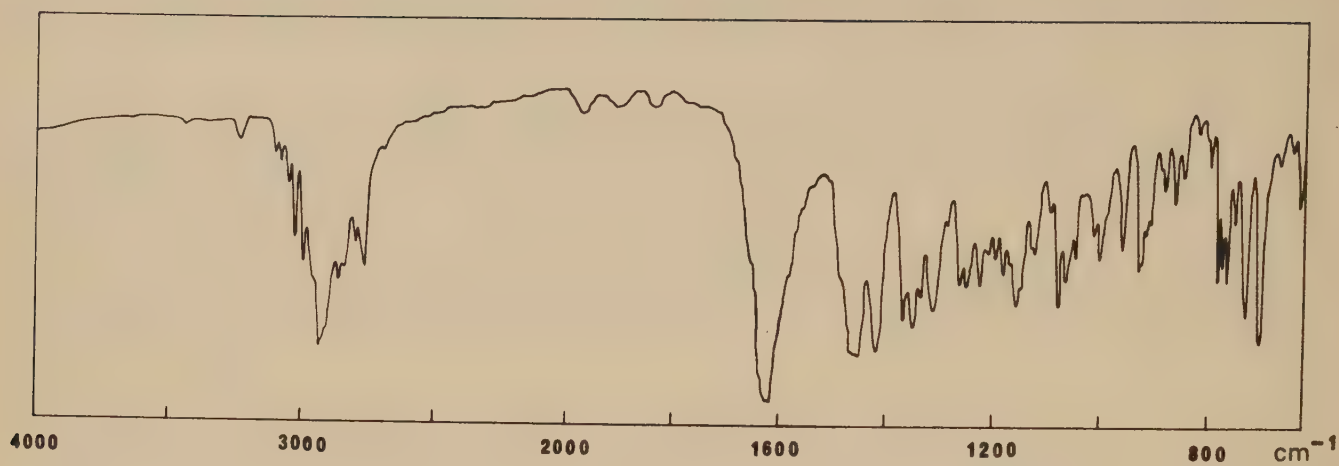
L'étude des spectres I.R. et de R.M.N. de l'homaline permet de préciser que cette molécule comporte les éléments structuraux suivants :

- Une ou deux fonctions amide tertiaire : présence d'une bande intense en I.R. à 1620cm^{-1} et absence de bande H mobile et de bande aux environs de 1530cm^{-1} .

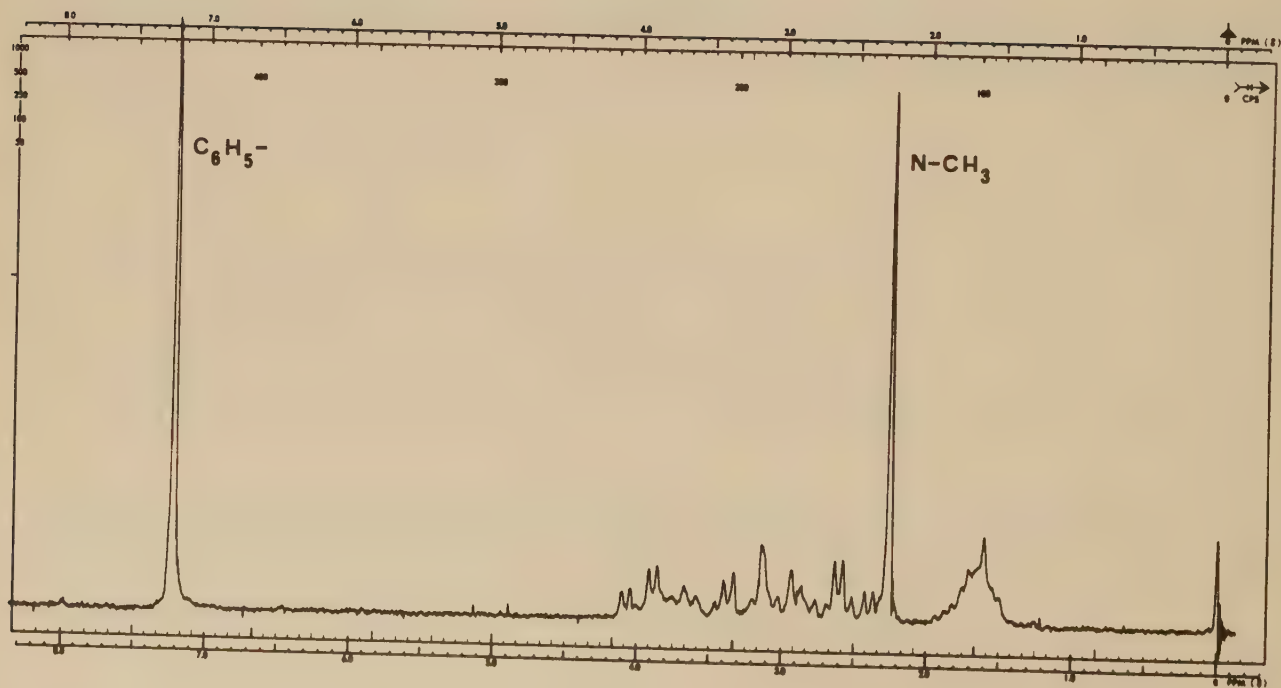
- Un groupe $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ basique ou deux groupes $\text{N}-\text{CH}_3$ basiques : présence en R.M.N. d'un singulet de 6 H à 2,25ppm, déplacé à 2,38ppm dans le spectre du chlorhydrate de l'alcaloïde.

- Deux noyaux benzéniques monosubstitués par une chaîne aliphatique : présence en R.M.N. d'un singulet de 10 H à 7,21ppm.

Par ailleurs, le spectre de R.M.N. montre l'absence de méthyles aliphatiques. Son intégration indique de plus la présence, entre 1,6 et 1,9ppm, de 8 atomes d'hydrogène et, entre 2,30 et 4,15ppm, de 18 atomes d'hydrogène.



Spectre I.R. de 1'Homaline



Spectre de R.M.N. de 1'Homaline

Quant au spectre de masse, les ions qu'il présente ne sont pas interprétables en l'absence d'hypothèses de structure.

1.2. Etude chimique

L'homaline n'est pas acétylable, ce qui confirme l'absence d'hydrogène mobile déjà signalée (I.R.).

L'homaline donne un dichlorhydrate qui cristallise dans le méthanol, $F > 250^\circ$, $[\alpha]_D = +7^\circ$ (CH_3OH ; $c = 1$) et répond à la formule brute $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_4$, 2 HCl, $3/2 \text{H}_2\text{O}$. L'homaline possède donc deux atomes d'azote basiques qui sont inclus soit dans deux groupes $\text{N}-\text{CH}_3$ soit dans un groupe $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ et un groupe $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ (R_1 , R_2 et R_3 n'étant ni un atome d'hydrogène, ni un groupe méthyle).

L'examen de ces données préliminaires semble indiquer que l'homaline ne peut être rattachée à aucun type connu d'alcaloïdes. Les indications essentielles concernant sa structure plane ont été obtenues par étude des fonctions amine et amide.

1.2.1. Fonctions amide

1.2.1.1. Action de LiAlH_4

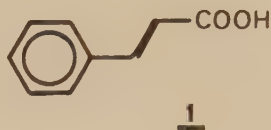
L'homaline, soumise à l'action de LiAlH_4 dans le tétrahydrofuranne, conduit à un dérivé non cristallisé, pur en C.C.M., dont le poids moléculaire est déterminé par spectrométrie de masse ($M^+ = 462$). Sa réduction a donc conduit à une perte de 28 unités de masse, ce qui correspond à la présence initiale de deux fonctions amide. Le produit obtenu, ou bisdihydrodesoxo-homaline, est caractérisé sous forme d'un picrate, cristallisant dans le méthanol ($\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_4$, 2 $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$) $F = 137-140^\circ$, $[\alpha]_D = +27^\circ$ (acétone ; $c = 1$). L'analyse de ce picrate confirme la perte des deux atomes d'oxygène au cours de la réduction. Il est intéressant de remarquer que la bisdihydrodesoxo-homaline, bien que tétrabasique, ne fournit qu'un dipicrate.

1.2.1.2. Hydrolyse

L'homaline a été hydrolysée en milieu alcalin et en milieu acide. Les conditions expérimentales choisies, pour l'hydrolyse acide, ont été celles qui avaient été précédemment utilisées dans notre laboratoire lors de l'étude des alcaloïdes peptidiques (16, 17, 18).

Dans les deux cas, un seul et même produit, isolé par extraction par de l'éther en milieu acide, a été obtenu. Il s'agit donc d'un acide, dont le spectre de R.M.N. présente un multiplet, centré à 7,45ppm, de 5 protons aromatiques, et un système AB à 6,45 et 7,83ppm ($J = 16\text{Hz}$), ainsi qu'un signal correspondant à un proton à 10,5ppm.

L'ensemble de ces signaux est caractéristique de l'acide trans-cinnamique 1. Le point de fusion et le spectre I.R. du produit d'hydrolyse sont par ailleurs identiques à ceux d'un échantillon témoin de 1.



1.2.2. Fonctions amine : dégradation d'Hofmann

L'iodométhylation de l'homaline a été conduite par action de l'iodure de méthyle en solution dans le méthanol pendant 80 heures. Le passage du produit d'iodométhylation sur résine échangeuse d'ions (Amberlite IRA 410) ne conduit pas à l'hydroxyde d'ammonium quaternaire correspondant, mais à des produits résultant d'une élimination d'Hofmann spontanée. L'analyse chromatographique du mélange réactionnel permet de séparer deux bases méthines nommées A et B.

1.2.2.1. Base méthine A

La base méthine A (S.M. : $M^+ = 504$) est la moins polaire en C.C.M. Elle a conservé un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -20^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1,5$). Son spectre de R.M.N. présente deux singulets à 2,26 et 2,36ppm (9 H) correspondant à 3 CH_3 portés par des atomes d'azote basiques, et un système AB à 7,01 et 7,72ppm ($J = 15\text{Hz}$), encadrant des signaux dus à des protons aromatiques, caractéristique des deux protons oléfiniques d'un groupe trans-cinnamique. La formation de ce chaînon, comparée au gain de 14 unités de masse correspondant à la fixation d'un groupe méthyle, indique que la réaction d'Hofmann n'a concerné que l'un des deux azotes basiques présents dans la molécule d'homaline.

1.2.2.2. Base méthine B

a) Données expérimentales :

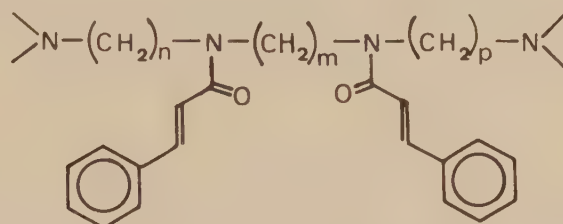
La base méthine B (S.M. : $M^+ = 518$) ne présente pas de pouvoir rotatoire. Elle donne un dichlorhydrate qui cristallise dans le mélange méthanol-acétone ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_4$, 2 HCl), $F = 231^\circ$.

L'examen de son spectre de R.M.N. donne des indications fondamentales tant pour la structure de cette base que pour celle de l'homaline elle-même. On note, à 2,23ppm, un singulet de 12 protons, qui correspond à 4 méthyles portés par des azotes basiques. La base méthine B étant bibasique, il s'agit obligatoirement de deux fonctions N-diméthyle. D'autre part, entre 7,00 et 7,72ppm, apparaît l'ensemble des signaux précédemment attribués au système trans-cinnamique, l'intégration de ces signaux indiquant, en outre, que la base méthine B comporte deux fois ce système dans sa molécule.

La comparaison de la masse moléculaire de la base méthine B à celle de l'homaline elle-même montre qu'elle n'en diffère que par le gain de 28 unités de masse, ce qui correspond à la fixation, au cours de la réaction d'Hofmann, de deux groupes méthyle avec formation conjointe de deux doubles liaisons.

La base méthine B comporte tous les éléments structuraux de l'homaline ; en particulier, les deux noyaux benzéniques monosubstitués et les deux atomes d'oxygène sont inclus dans les deux restes cinnamoyle, ceux-ci étant reliés au reste de la molécule par deux fonctions amide (spectre I.R. : bandes à 1640 et 1590 cm^{-1}).

L'ensemble de ces données permet de postuler, pour la base méthine B, la formule 2, avec $n + m + p = 10$.



2

a $n = p = 2$; $m = 6$

b $n = p = 3$; $m = 4$

c $n = p = 4$; $m = 2$

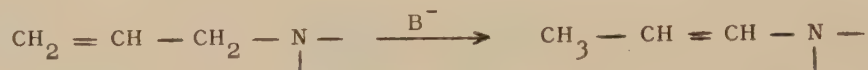
Cette formule générale peut être rapidement précisée, si l'on tient compte du fait remarquable que, dans le spectre de R.M.N., les signaux correspondants, d'une part aux deux groupes cinnamoyle, d'autre part aux deux fonctions N-diméthyle, sont respectivement superposés. On peut en effet penser qu'une telle superposition indique une symétrie de l'édifice moléculaire. Sachant que l'homaline comporte quatre groupes méthylène banaux, la base méthine B peut répondre à l'une des trois formules 2a, 2b ou 2c.

b) Détermination de la structure de la base méthine B :

La base méthine B a été soumise, à son tour, à la réaction d'élimination d'Hofmann. Celle-ci a conduit à un produit neutre insaturé 3 qui correspond à la perte de deux molécules de diméthylamine (S.M. : $M^+ = 428$).

Le spectre de R.M.N. de 3 présente les signaux attendus dans la région des protons oléfiniques et, dans la région des méthyles, un doublet dédoublé dont l'intégration ne correspond qu'à 4 protons ($\delta = 1,57\text{ppm}$; $J = 7\text{Hz}$ et $J' = 1,5\text{Hz}$). L'analyse fine de ce signal est en bon accord avec les valeurs décrites pour le méthyle d'un système N-cis-propényle (19,20). Cette conclusion

exclut d'office l'hypothèse 2a pour la base méthine B. La structure 2b est, par contre, hautement probable : l'élimination d'Hofmann effectuée sur 2b conduirait en effet à une double liaison allylique. L'isomérisation allyle-propényle est classique : plusieurs exemples ont été décrits, dans le cas d'amines allyliques, en milieu alcalin (19,20,21) :



Une confirmation de cette hypothèse est apportée par un examen plus approfondi du spectre de R.M.N. de 3 : l'intégration de l'ensemble des signaux du spectre met en évidence l'existence d'un mélange (allyle 1/3 - cis-propényle 2/3), et infirme très vraisemblablement l'hypothèse 2c pour la base méthine B.

Une démonstration de l'exactitude de l'interprétation précédente a été donnée par la préparation de la N,N'-dipropylputrescine 5 à partir de 3b et comparaison de celle-ci à un échantillon authentique obtenu par synthèse (Schéma 1).

L'hydrogénation catalytique sur charbon palladié des doubles liaisons éthyléniques de 3b conduit à 4. Cette réaction présente l'avantage d'une part, de transformer le mélange 3b en un produit unique et d'autre part, de permettre la coupure des liaisons amide par le lithium dans l'éthylamine (22), un essai préliminaire, effectué directement sur 3b par ce même réactif, s'étant révélé infructueux. La diamine 5 ainsi préparée à partir de 4 est identique à celle obtenue par réduction par LiAlH_4 du diamide 7 résultant de l'action de deux molécules d'anhydride propionique sur une molécule de putrescine 6. L'identité de ces deux diamines est confirmée par celle de leurs dipicrates, qui cristallisent dans l'éthanol absolu ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_{14}\text{N}_8$), $F = 196^\circ$.

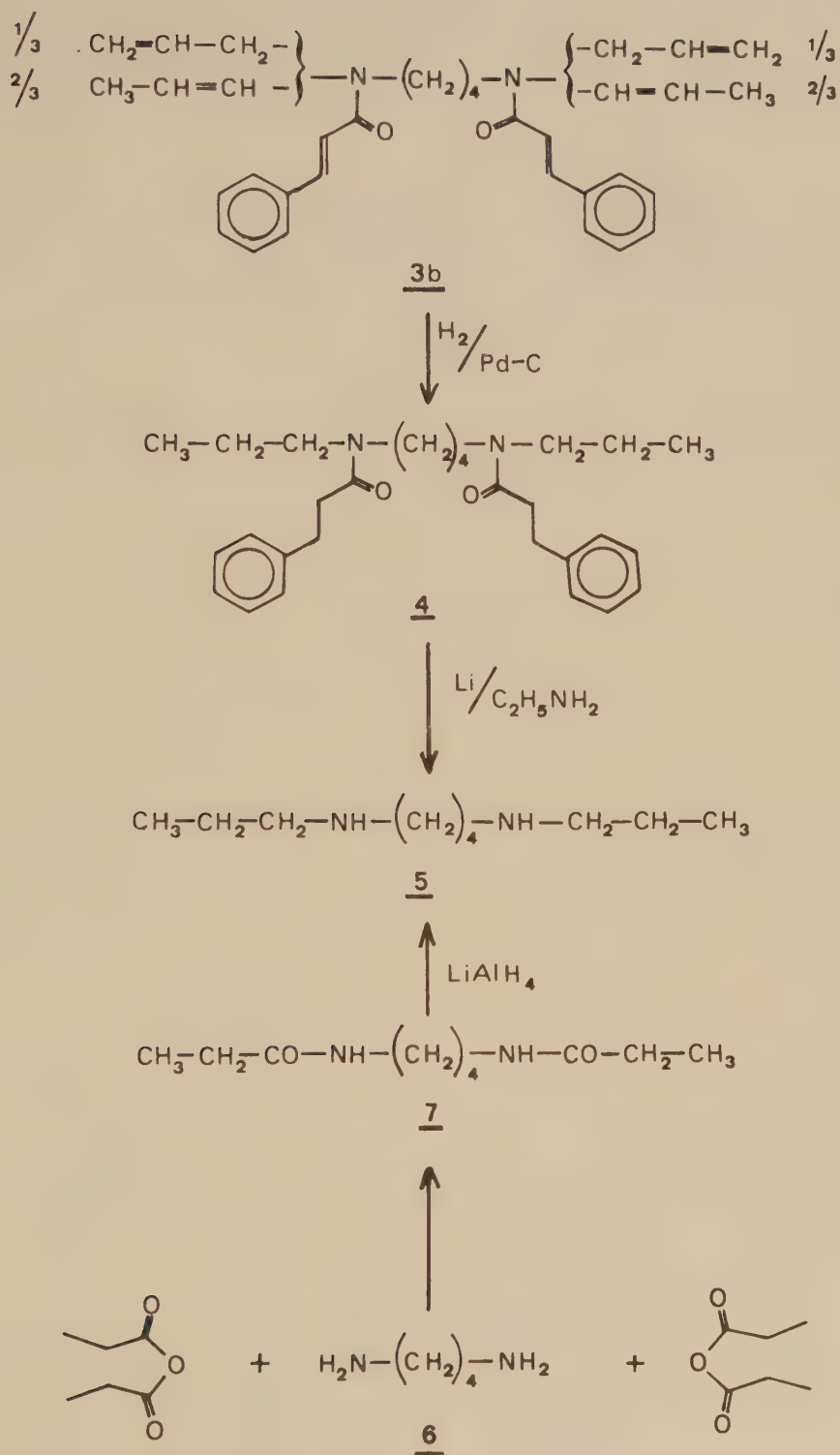
1.3. Conclusion partielle

La structure de la base méthine B est donc établie.

La réaction d'Hofmann pratiquée sur l'homaline a ainsi conduit à l'ouverture de deux cycles par rupture de deux liaisons carbone-azote. Il s'ensuit que les deux atomes d'azote basiques de l'alcaloïde sont inclus dans deux groupes $\text{N}-\text{CH}_3$. Cependant il demeure impossible de déduire la structure de l'homaline de celle de la base méthine B. En effet, plusieurs possibilités sont a priori envisageables. Chaque atome d'azote basique peut être relié soit au carbone situé en α du carbonyle, soit à celui situé en β . De plus, il est raisonnable d'envisager que chaque atome d'azote basique puisse être relié à l'une ou à l'autre des deux chaînes phényl-propionyle. Six structures sont donc possibles pour l'homaline (cf. Tableau 1) :

- . Quatre d'entre elles sont symétriques : 9a, 9b, 10a et 10b,
- . deux sont dissymétriques : 11a et 11b.

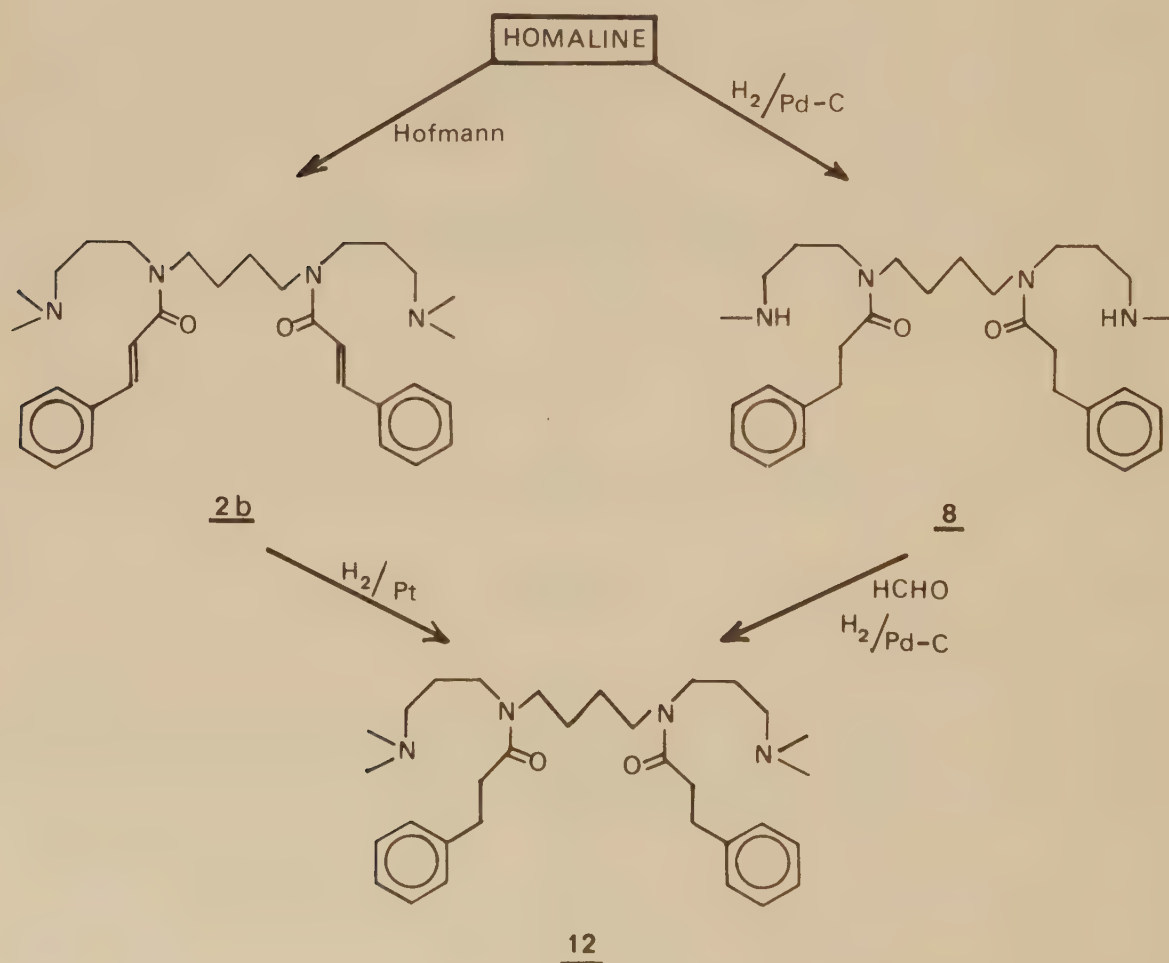
Cependant, l'obtention d'acide cinnamique par hydrolyse acide de l'homaline est difficilement compatible avec un bouclage en α du carbonyle.

SCHEMA 1

Parmi les six structures précédentes, seules les structures 10a et 10b (type N-C β) possèdent deux fonctions amine benzyliques. Il est, de ce fait, possible de les différencier chimiquement des quatre autres. On sait en effet que l'hydrogénolyse avec rupture de la liaison carbone-azote des fonctions benzylaminiques est facile. Seule une homaline répondant aux hypothèses 10a et 10b pourra, dans ces conditions, donner un produit "doublement ouvert".

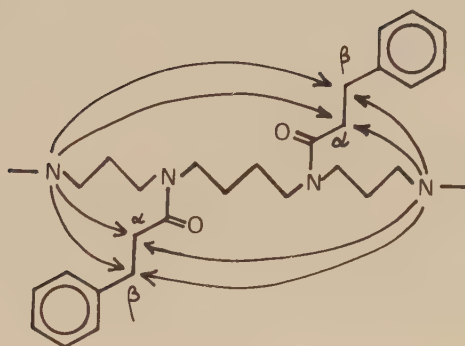
L'homaline, soumise à l'action de l'hydrogène, en présence de charbon palladié, pendant 48 heures, est transformée partiellement en la diamine 8. La structure de celle-ci est déduite de son analyse spectrale et confirmée par l'identification de son dérivé diméthylé au produit d'hydrogénation 12 de la base méthine B dont la structure a été précédemment établie (Schéma 2).

Ce résultat prouve le double enchaînement N-C β dans l'alcaloïde. Il permet donc de retenir, comme seules structures possibles pour l'homaline, les structures 10a et 10b, c'est-à-dire comportant l'une deux cycles à 8 éléments et l'autre un cycle à 16 chaînons, ponté (bicyclo-[7.7.4]).



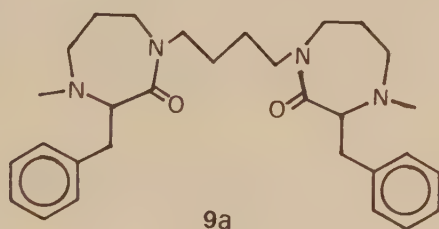
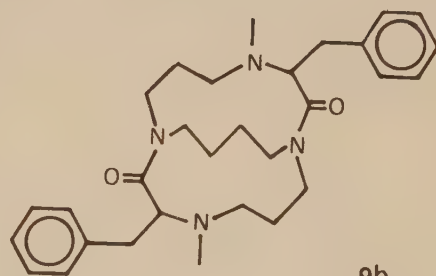
SCHEMA 2

TABLEAU 1

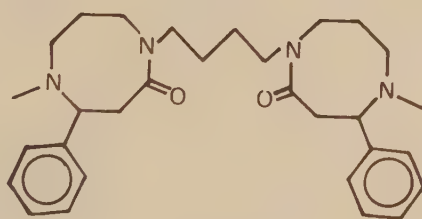
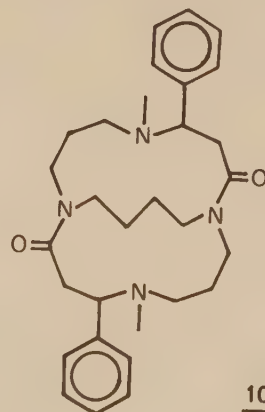


Différentes possibilités de bouclage

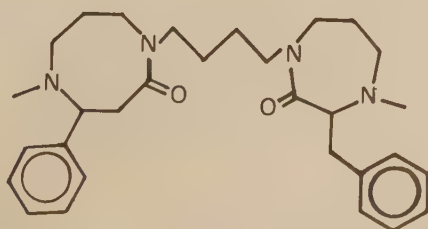
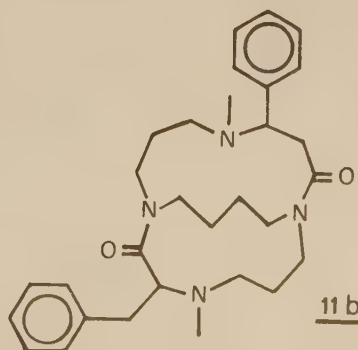
Type
 $N \leftrightarrow C_{\alpha}$

9a9b

Type
 $N \leftrightarrow C_{\beta}$

10a10b

Type
mixte

11a11b

Ces deux structures présentent un point commun remarquable : elles sont en effet constituées de deux "moitiés" identiques ; ceci explique que tous les signaux observés en R.M.N. pour l'homaline et ses produits de dégradation (sauf la base méthine A) correspondent à la superposition rigoureuse de ceux attribuables à chacune des "moitiés".

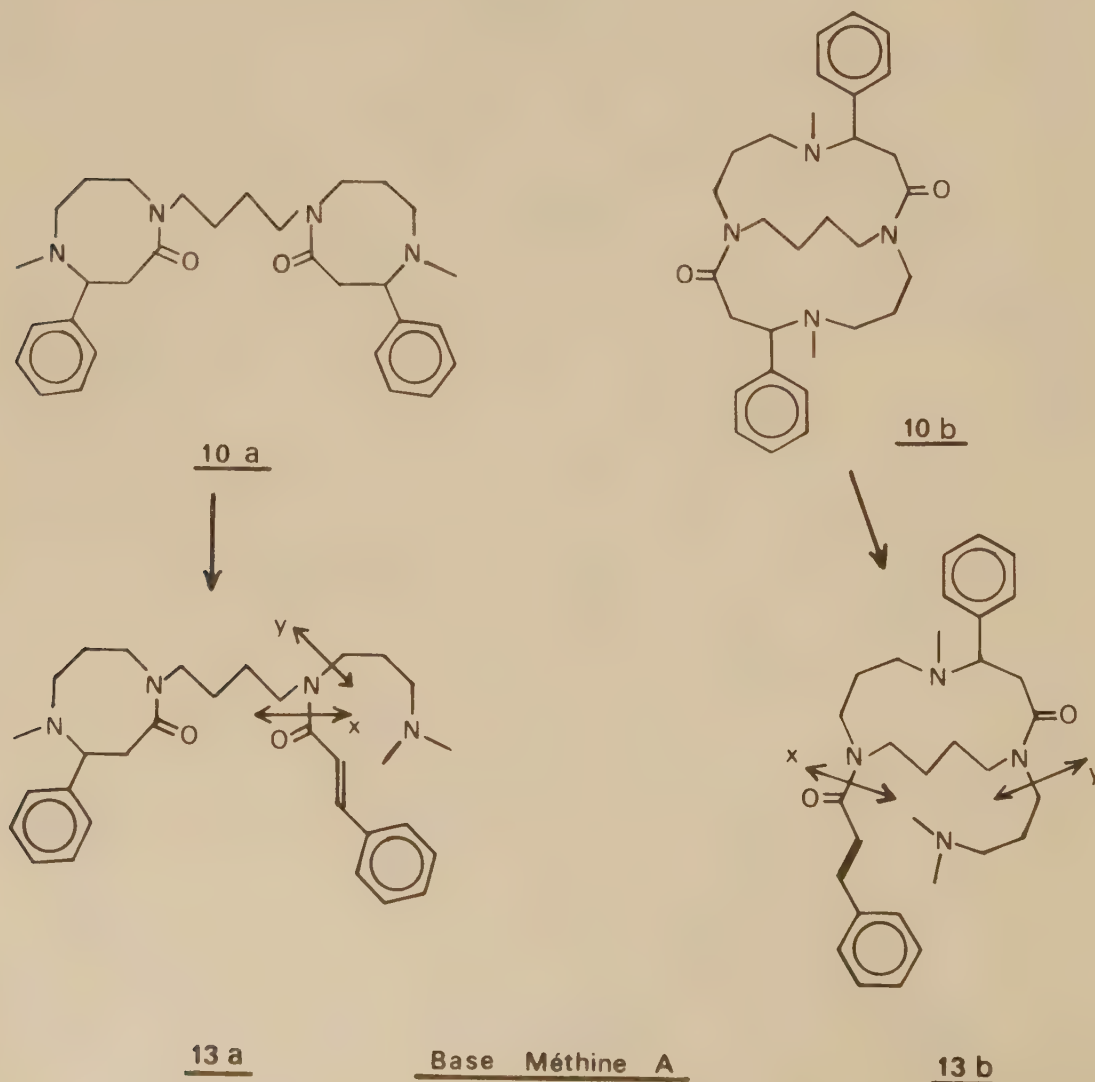
La détermination définitive de la structure de l'homaline pose donc le problème de la différenciation entre les deux structures 10a et 10b. Ce problème, avant d'être abordé par la voie synthétique, a été étudié :

- . d'une part, par dégradation chimique,
- . d'autre part, par spectrométrie de masse.

. Par dégradation chimique :

Le schéma réactionnel comporterait trois étapes :

a) ouverture sélective de l'un des deux cycles, ce qui est possible, puisque la réaction de dégradation d'Hofmann fournit, entre autres, la base méthine A qui répond à cette exigence :



b) Coupure des chaînes cinnamoyle et diméthylaminopropyle (selon x et y) résultant de l'ouverture du cycle.

c) Détermination de la classe de la fonction amine ainsi obtenue : elle serait en effet primaire dans le cas de la structure comportant deux cycles diazacyclooctane et secondaire dans le cas de la structure comportant le cycle ponté à 16 éléments.

Il apparaît clairement que la deuxième étape comporte de nombreuses difficultés, dues essentiellement à la nature azotée polybasique des produits intermédiaires et à la nécessité de mettre en oeuvre des réactions sélectives respectant l'intégrité du deuxième cycle de la molécule. Des essais préliminaires effectués dans ce sens se sont révélés infructueux.

1.4. Spectrométrie de masse de l'homaline

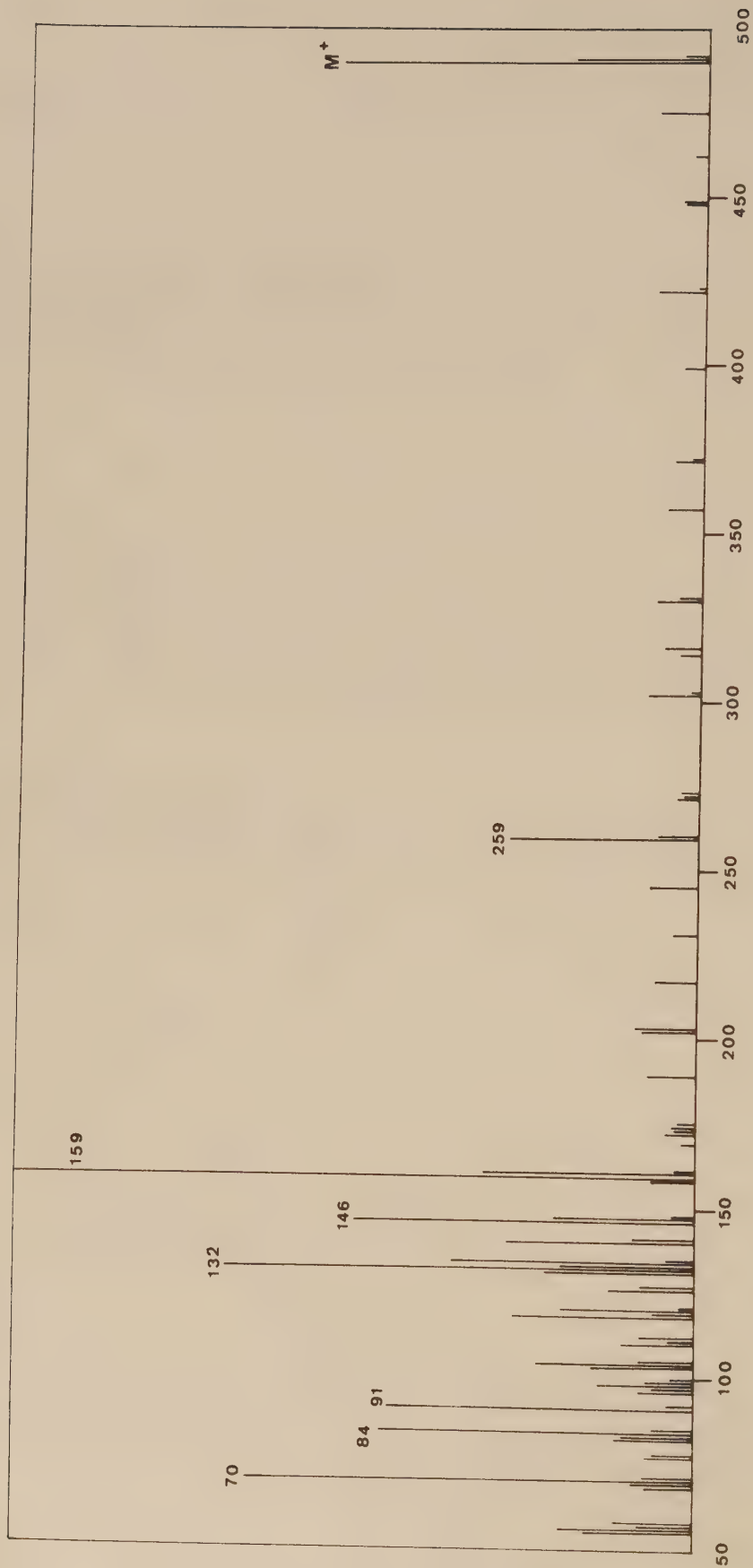
Le spectrogramme de masse de l'homaline est caractérisé par la présence de pics d'intensité voisine. Les principaux sont les ions à m/e 84, 132-134, 146, 159 et 259. Mais l'analyse de ce spectre ne permet pas de trancher entre les deux hypothèses de structure retenues, 10a et 10b, car l'ensemble des ions peut en effet recevoir une interprétation aussi bien à partir de l'une que de l'autre hypothèse (cf. Tableau 2).

Aucun des renseignements fournis par les méthodes usuelles de détermination des structures n'a permis, ainsi, de fixer celle de l'homaline. Il apparaît donc que celle-ci doit être établie par synthèse totale de l'alcaloïde lui-même, ou de son dérivé bisdihydrodesoxo, correspondant soit à l'hypothèse 10a soit à l'hypothèse 10b.

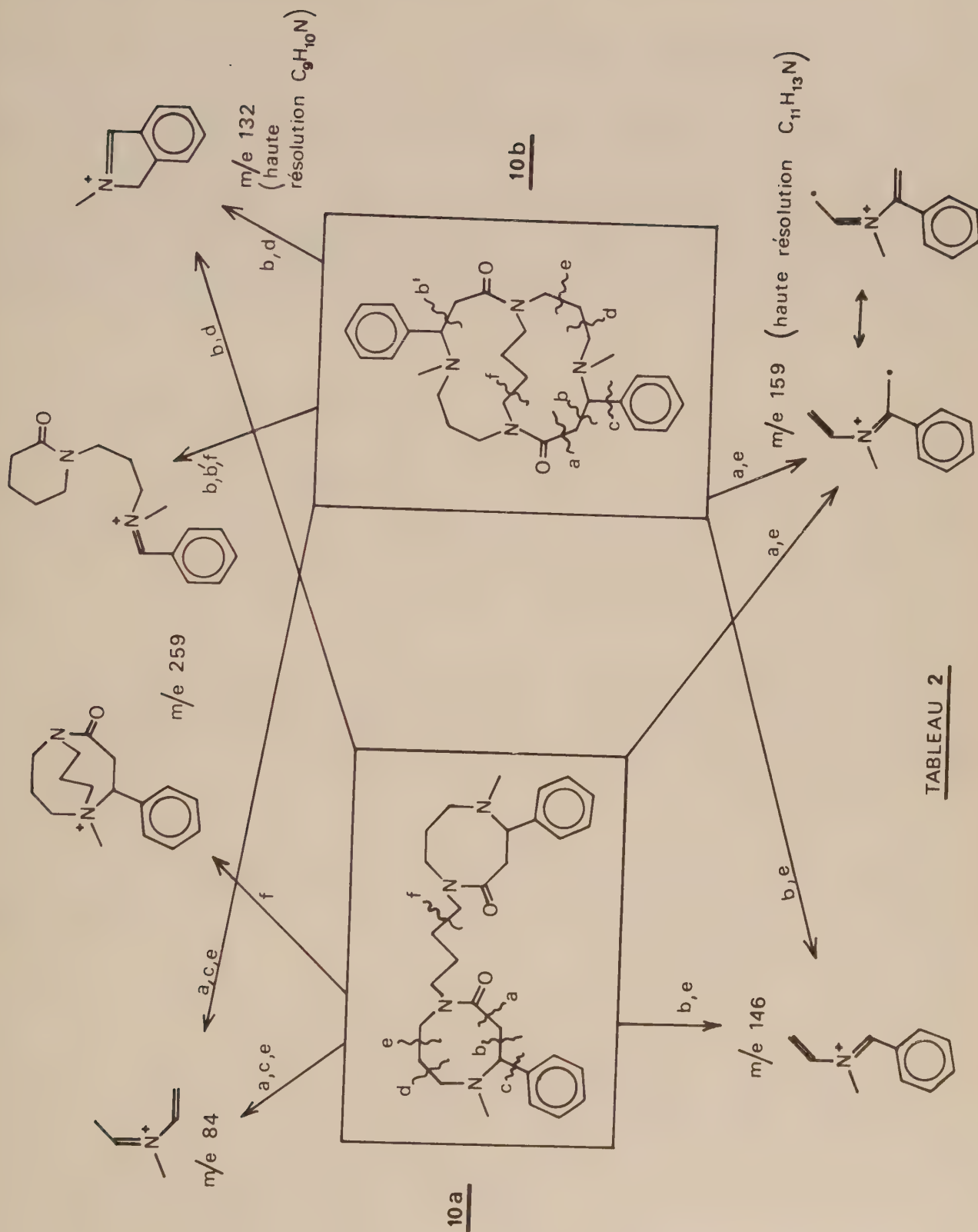
2. ALCALOIDES MINEURS

2.1. Hopromine

L'hopromine 14 répond à la formule brute $C_{30}H_{58}O_2N_4$ (S.M. : $M^+ = 506$). Elle présente un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -10^\circ$ ($CHCl_3$; $c = 3$). Son étude spectrale montre qu'elle possède des similitudes structurales évidentes avec l'homaline (les détails sont donnés dans la partie expérimentale), ce qui est confirmé par les résultats de son étude chimique.



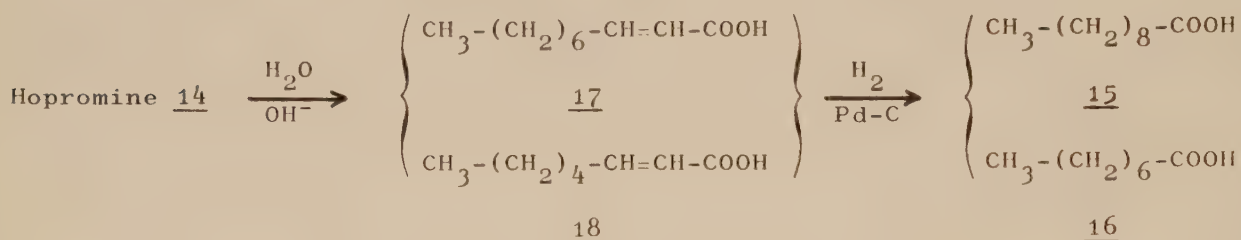
Spectre de masse de l'Homaline



2.1.1. Etude chimique

2.1.1.1. Hydrolyse alcaline

Elle est conduite de la même manière que celle de l'homaline. Par extraction par de l'éther en milieu acide, c'est-à-dire dans les conditions qui, à partir de l'homaline, avaient permis d'extraire l'acide cinnamique, un produit impur est isolé. Son estérification par le diazométhane donne un mélange de deux esters méthyliques dont la séparation n'a pas été effectuée. Le spectre de R.M.N. du mélange montre qu'il s'agit de deux esters méthyliques d'acides carboxyliques α - β insaturés. Les dérivés hydrogénés de ceux-ci ont été identifiés, par chromatographie en phase vapeur (23), aux acides caprique 15 et caprylique 16 ; les acides insaturés sont donc respectivement les acides décèn-2 oïque 17 et octèn-2 oïque 18 :



L'hopromine, soumise à des conditions d'hydrolyse alcaline, se comporte donc d'une façon voisine de celle de l'homaline puisque, dans les deux cas, la réaction conduit à l'isolement d'acides α - β insaturés, de structure générale $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, avec $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5-$ pour l'homaline et $\text{R} = \text{C}_5\text{H}_{11}-$ et $\text{C}_7\text{H}_{15}-$ pour l'hopromine.

De plus, la différence de masse moléculaire entre les deux alcaloïdes s'explique par l'existence, à la place des deux phényles présents dans l'homaline, des chaînes pentyle et heptyle dans l'hopromine. Il est raisonnable de penser, dès lors, que le reste de la molécule est identique dans les deux alcaloïdes, c'est-à-dire qu'ils comportent tous deux le même enchaînement N_1, N_4 -diméthylspermine 19 :



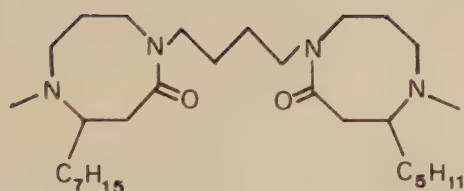
2.1.1.2. Dégradation chimique

La démonstration de l'exactitude de cette hypothèse a été effectuée en soumettant l'homaline et l'hopromine à la même dégradation, et en identifiant la tétramine obtenue dans l'un et l'autre cas à la N₁,N₄-tétraméthylspermine 22 (Schéma 3), sous forme de tétrapicrates cristallisant dans le méthanol (C₃₈H₄₆O₂₈N₁₆) F = 192-4° et de dérivés diacétylés 23.

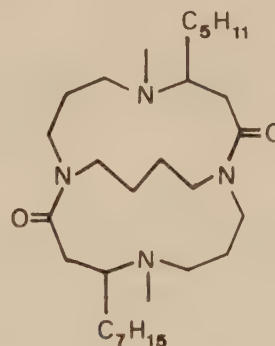
Cette séquence réactionnelle apporte en outre un renseignement essentiel : en effet, comme dans le cas de l'homaline, la réaction d'élimination d'Hofmann s'effectue à température ordinaire, ce qui indique une mobilité particulière de l'hydrogène en β de la fonction azotée. Cet hydrogène est donc celui situé en α du groupe carbonyle et, en conséquence, la fonction amine est reliée au carbone en β, de ce >C=O.

2.1.2. Hypothèses de structure

L'hopromine répond donc à l'une ou l'autre des deux structures suivantes 14a et 14b :



14 a

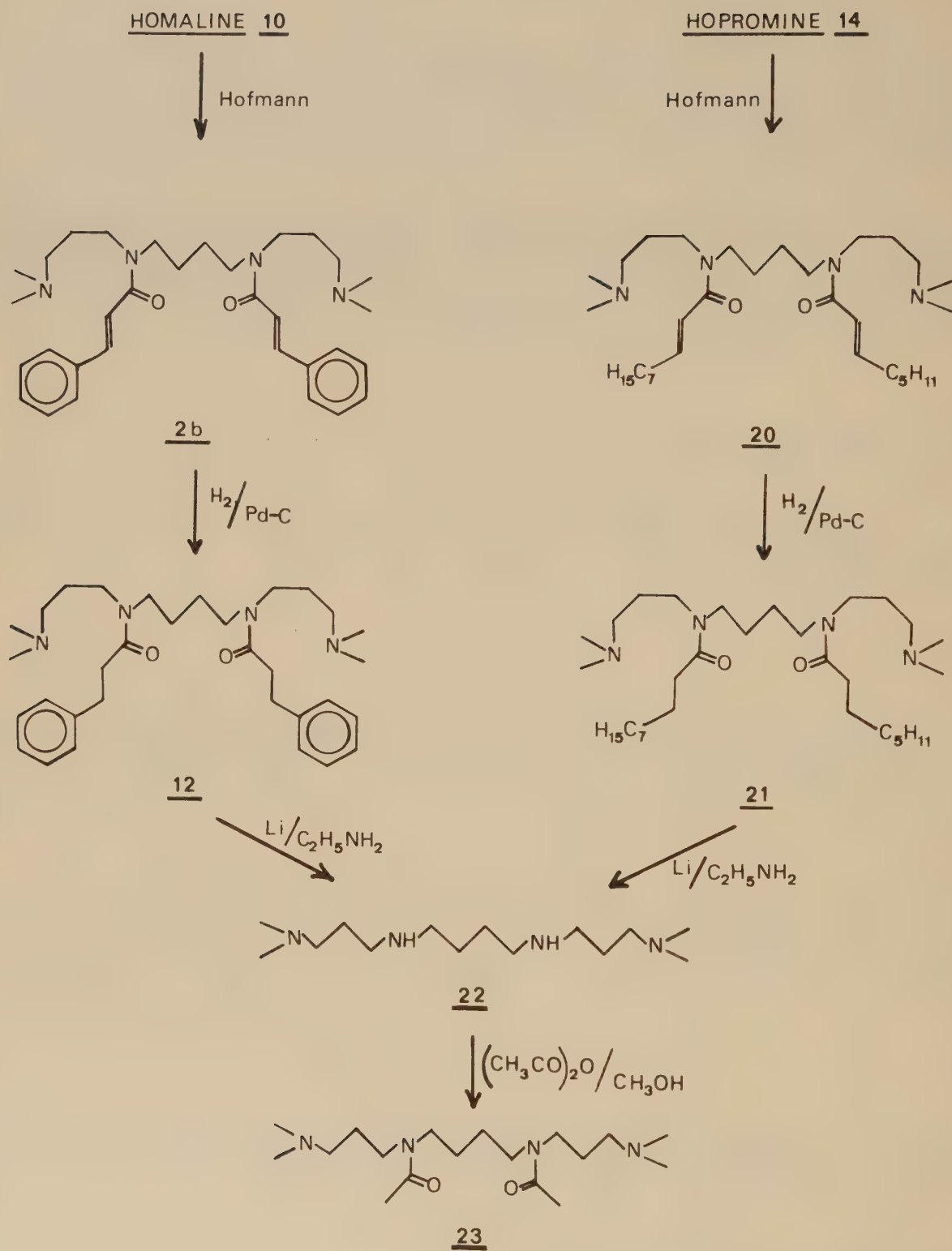


14 b

Les mêmes raisons que celles invoquées précédemment dans le cas de l'homaline interdisent de choisir simplement entre ces deux possibilités.

2.1.3. Etude du spectre de masse

L'analyse du spectrogramme de masse de l'hopromine est elle aussi en faveur des deux hypothèses retenues : l'ion m/e 84 est présent, et, à chacun

SCHEMA 3

des autres ions du spectre de l'homaline comportant le groupe phényle, correspondent, dans le spectre de masse de l'hopromine, deux ions qui possèdent, l'un le groupe pentyle et l'autre le groupe heptyle.

Il apparaît donc qu'il existe cinq types essentiels de fragmentations, aussi bien dans l'homaline que dans l'hopromine, conduisant respectivement aux ions a, b, c, d et e, définis par les relations générales suivantes :

$$\begin{aligned} a &= 84 \\ b &= 55 + R \\ c &= 69 + R \\ d &= 82 + R \\ e &= 182 + R \end{aligned}$$

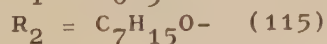
dans lesquelles R est le substituant alkyle ou aryle porté par le carbone tertiaire situé en α de l'atome d'azote basique (cf. Tableau 3).

2.2. Alcaloïdes hydroxylés : HOPROMALINOL et HOPROMINOL

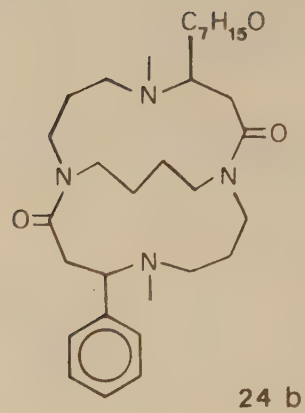
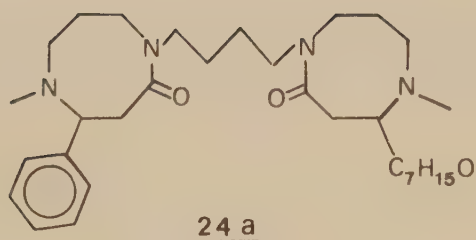
2.2.1. Hypothèses de structure

L'hopromalinol 24 répond à la formule brute $C_{31}H_{52}O_3N_4$ (S.M. : $M^{+} = 528$). Il possède un pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D = -17^\circ$ ($CHCl_3$; $c = 2,5$). Par acétylation, il conduit à un dérivé acétylé 25.

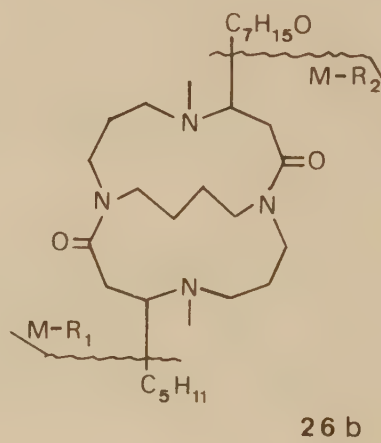
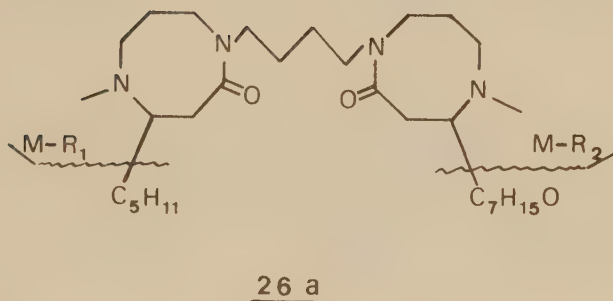
Son analyse spectrale met en évidence une grande analogie structurale avec les deux alcaloïdes précédents. On trouve en particulier dans le spectrogramme de masse l'ion a (m/e 84) et deux séries de quatre ions dont l'interprétation vérifie les relations générales définissant les ions b, c, d et e (tableau 3). Ceci indique une dissymétrie de la molécule, chacune des deux séries de quatre ions correspondant à chaque "moitié". On en déduit dans l'un et l'autre cas la valeur de R :



L'hopromalinol répond donc à l'une des deux structures suivantes 24a et 24b, c'est-à-dire qu'il est constitué d'une "moitié" homaline (les signaux des protons du noyau benzénique et du $N-CH_3$ de celle-ci possèdent, en R.M.N., le même déplacement chimique que les protons homologues de l'homaline) et une "moitié" dont la chaîne aliphatique porte la fonction alcool secondaire.



Des considérations identiques conduisent à retenir, pour l'hoprominol 26, qui répond à la formule brute $C_{30}H_{58}O_3N_4$ (S.M. : $M^+ = 522$), $[\alpha]_D = -19^\circ$ ($CHCl_3$; $c = 2$) et qui conduit à un dérivé monoacétylé 27, les deux structures suivantes 26a et 26b :



Le bien fondé de ces hypothèses (24a, 24b, 26a et 26b) (c'est-à-dire celles présentant une jonction $N-C_\beta$), en l'absence de données chimiques, est confirmé par la présence, dans le spectrogramme de masse de l'hopromalinol, d'un ion à m/e 413 ($M-115$) et dans celui de l'hoprominol, de deux ions à m/e 451 ($M-71$) et 407 ($M-115$). La différence de valeur entre la masse de ces ions et le poids moléculaire de l'alcaloïde correspond à la valeur du groupe R présent dans les ions b, c, d et e. Les ions 413, 451 et 407 sont donc du type (M-R) et correspondent bien à la coupure favorisée d'une liaison carbone-carbone en α d'un atome d'azote basique. Le même type de coupure est également observé pour l'hopromine, et, dans ce cas, la jonction $N-C_\beta$ a été démontrée chimiquement.

NATURE DE L'ION

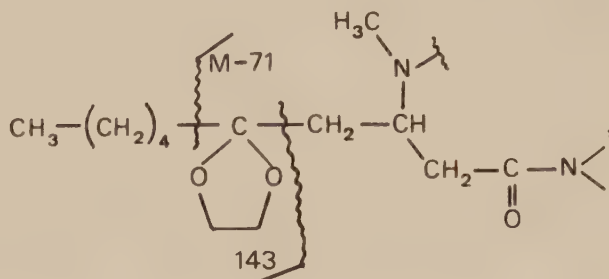
Alcaloïde	M ⁺	R	b = 55 + R	c = 69 + R	d = 82 + R	e = 182 + R	(M-R)
HOMALINE	490	$C_6H_5 = 77$	132	146	159	259	-
HOPROMINE	506	$C_7H_{15} = 99$	154	168	181	281	407
		$C_5H_{11} = 71$	126	140	153	253	435
HOPROMALINOL	528	$C_6H_5 = 77$	132	146	159	259	-
		$C_7H_{15}O = 115$	170	184	197	297	413
HOPROMINOL	522	$C_5H_{11} = 71$	126	140	153	253	451
		$C_7H_{15}O = 115$	168*	184	197	297	407

TABLEAU 3

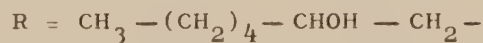
* au lieu de 170 (valeur attendue)

2.2.2. Détermination de la position de la fonction alcool

Il reste à placer les fonctions alcool sur chaque chaîne. La spectrométrie de masse a permis de résoudre ce problème. Après oxydation par le réactif de Jones (24) de la fonction alcool en cétone, ce qui prouve du même coup sa nature secondaire, les dérivés éthylène-dioxy 28 et 29 sont préparés. Les spectres de masse des deux éthylène-dioxy correspondant l'un à l'hopromalinol et l'autre à l'hoprominol présentent un pic très important à m/e 143, ainsi qu'un pic à (M-71) résultant de la perte d'un groupe pentyle $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-$. Ces fragmentations, caractéristiques du groupe éthylène-dioxy (25,26), peuvent être interprétées selon le schéma :



Les chaînes hydroxylées de l'hopromalinol et de l'hoprominol possèdent donc la structure :



3. CONCLUSION

Ainsi les quatre alcaloïdes isolés de l'Homalium pronyense Guillaum. appartiennent au même type structural. Dans tous les cas, deux structures isomères restent en discussion. Une synthèse totale doit permettre de résoudre définitivement ce problème. Elle a été entreprise et menée à bien dans le cas du principal d'entre eux : l'homaline.

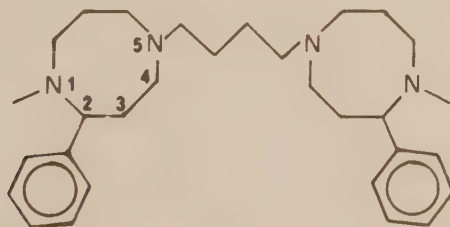
CHAPITRE IV

Etude de la synthèse de diaza- et tétraazacycloalcanes (27)

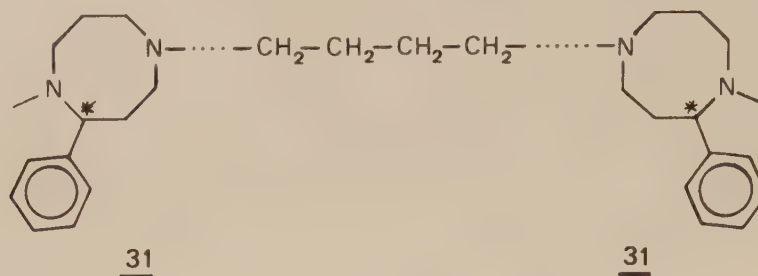
1. INTRODUCTION

L'étude chimique et spectrale précédente a permis de retenir, pour l'homaline, les deux structures 10a et 10b isomères, et a montré que seule une synthèse totale permettrait de choisir entre l'une et l'autre. L'isomérisie entre 10a et 10b étant particulière, on doit s'interdire, pour que la preuve apportée soit sans ambiguïté, tout schéma réactionnel procédant, à partir d'une structure intermédiaire ouverte, à la formation simultanée des deux cycles, et retenir, au contraire, les schémas qui permettraient de former ces cycles, séparément ou successivement dans le cas de 10a, et successivement ou par pontage final d'un cycle à 16 éléments dans le cas de 10b.

Il est apparu qu'une solution serait plus rapidement trouvée en s'orientant vers la préparation, par synthèse totale, de la bisdihydrodesoxo-homaline répondant à la formule 30, dont on pouvait penser, par ailleurs, qu'elle était biogénétiquement plus vraisemblable.

30

Le schéma général retenu consiste en la préparation d'un diaza-1,5 cyclooctane chiral substitué 31 et la réunion, par une chaîne tétracarbo-
née, de deux unités cycliques identiques :



Ce schéma est justifié par le fait que, l'homaline et la bisdihydro-
desoxohomaline étant douées de pouvoir rotatoire et possédant deux atomes de
carbone chiraux structuralement identiques, la configuration absolue de ceux-
ci est nécessairement la même.

La synthèse du diaza-1,5 cyclooctane 31 présente trois difficul-
tés particulières :

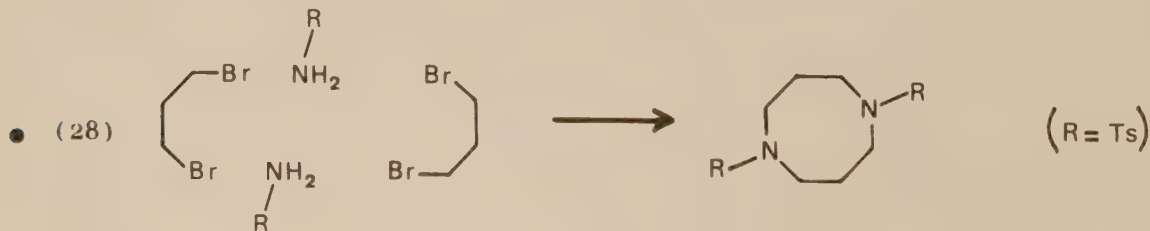
- l'un des deux atomes d'azote (celui en 1) doit être méthylé ;
- le carbone 2 doit porter un groupe phényle ;
- le carbone 2 étant chiral, le produit obtenu doit être l'un des
énantiomères pur, et sa configuration absolue connue.

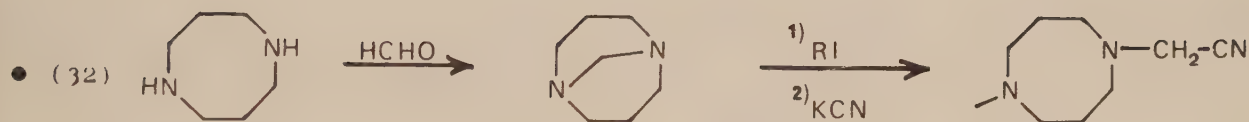
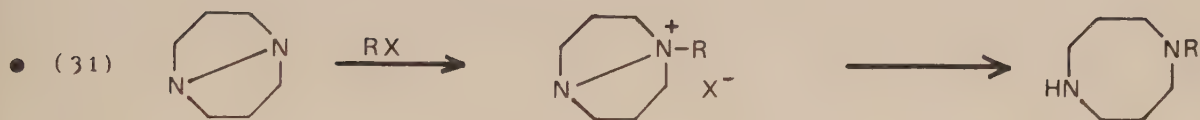
Le dernier critère élimine d'emblée les méthodes qui procéderaient
par addition d'une fonction amine sur une double liaison de type cinnamique.

La préparation de diaza-1,5 cyclooctanes simples ou diversement
substitués, tant sur les carbones que sur les azotes, a fait l'objet de nom-
breuses recherches, en raison de l'activité pharmacologique éventuelle de ces
substances.

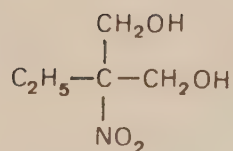
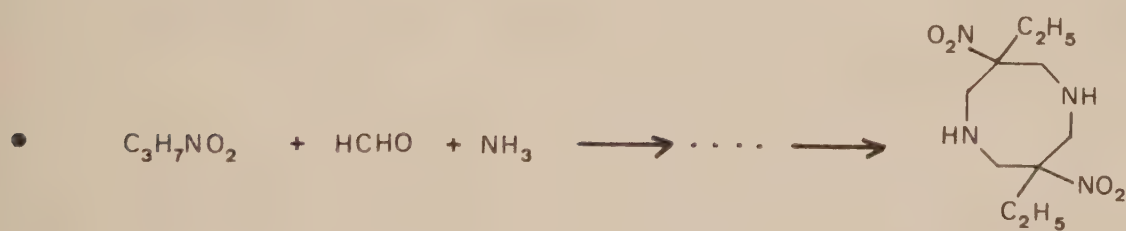
Les principales méthodes décrites peuvent être classées en trois
groupes :

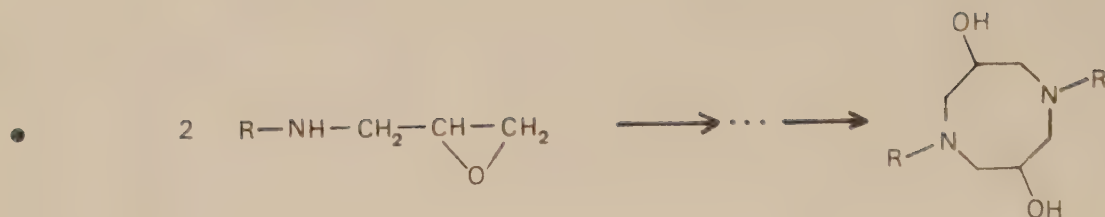
a) méthodes conduisant au diaza-1,5 cyclooctane 32,
substitué ou non à l'azote (28 à 33). Par exemple :





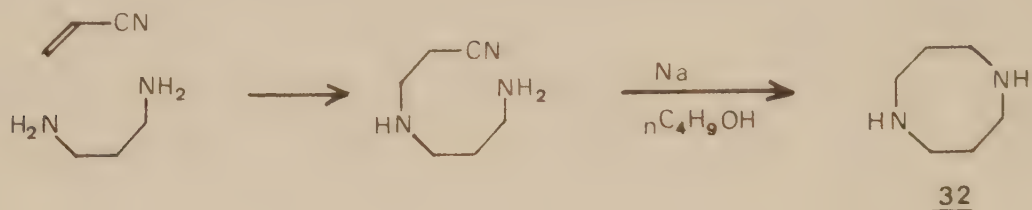
b) méthodes conduisant à des diaza-1,5 cyclooctanes 3,7-disubstitués, par dimérisation de nitropropanes (34) ou d'époxydes-1,2 (35) :



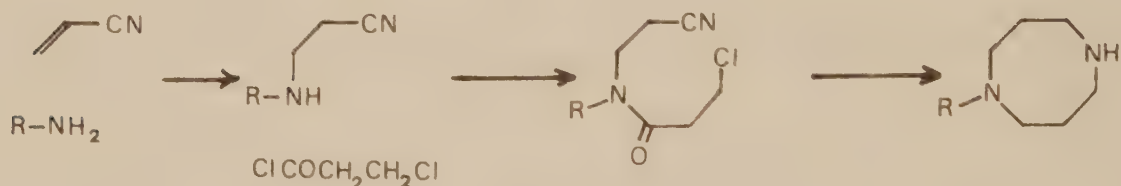


c) méthodes conduisant à des diaza-1,5 cyclooctanes diversément substitués à l'azote par préparation d'un dérivé linéaire, suivie de cyclisation :

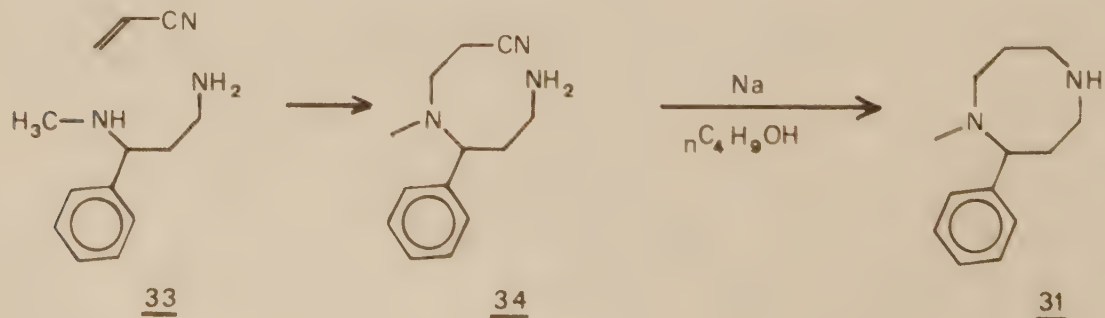
● Méthode de TERENT'EV et al. (36) :



● Méthode de YOST et MARGERISON, Brevet Ciba (37) :

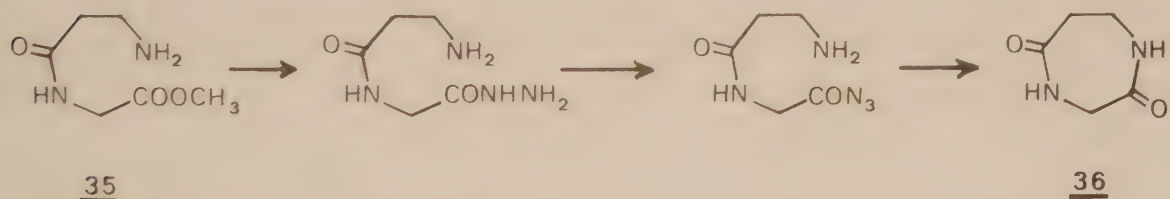


Aucune des méthodes décrites n'est directement applicable au présent problème. Cependant, on peut imaginer une adaptation de la méthode de TERENT'EV selon le schéma suivant :



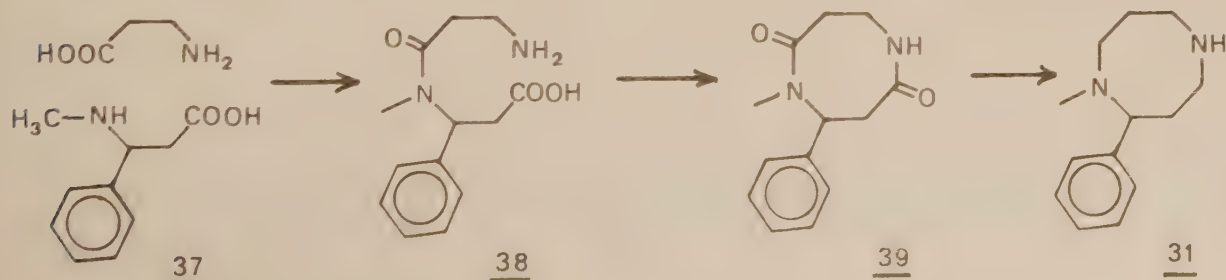
La diamine de départ 33 peut être préparée séparément, et sa configuration absolue établie par corrélation avec la N-méthyl-β-phényl-β-alanine. Néanmoins, on peut émettre quelques réserves sur le mode de cyclisation utilisé. En effet, l'addition d'une fonction amine primaire sur un nitrile dans des conditions réductrices n'est pas une méthode utilisée couramment dans la préparation d'amines secondaires cycliques. On peut noter que, dans le cas de la préparation d'homopipérazines substituées, POPPELSDORF et MIERLY (38) effectuent une étude de cette technique et concluent qu'elle est inopérante dans des conditions réductrices utilisant l'hydrogène en présence de divers catalyseurs, et que seul le nickel déposé sur kieselguhr (catalyseur "GIRDLER G 49 A") conduit à un rendement acceptable (environ 30%). Ces conditions expérimentales ne peuvent, ici, convenir : on peut craindre, a priori, une hydrogénolyse immédiate du cycle dès sa formation.

Le problème peut être d'ailleurs envisagé d'une autre manière. En effet, il est possible, sans modifier profondément le schéma réactionnel précédent, d'étudier la préparation de 31 par une méthode différente : cyclisation par formation d'une liaison amide suivie de réduction, c'est-à-dire de mettre à profit l'une des nombreuses méthodes mises au point en synthèse peptidique. C'est d'ailleurs de cette façon que SEKIGUSHI (39) a obtenu le cyclo-β-alanyl-glycyle 36 par cyclisation de la β-alanyl-glycine selon le schéma ci-dessous :

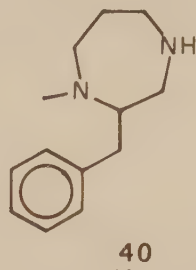


D'après cet auteur, la synthèse effectuée de cette manière ne présente aucune difficulté. On peut remarquer qu'au lieu de l'étape de cyanoéthylation initiale, c'est déjà une synthèse de type peptidique qui permet d'obtenir le produit linéaire.

Ces diverses considérations ont conduit à modifier dans ce sens le schéma initial : dans une première étape, la N-méthyl-β-phényl-β-alanine 37 est couplée à la β-alanine, le dipeptide linéaire 38 ainsi obtenu étant ensuite cyclisé pour fournir le dipeptide cyclique 39 dont la réduction devrait donner le produit désiré 31.



Ce schéma diffère, en fait, de façon importante de celui de SEKIGUSHI : il s'agit de la synthèse d'un diaza-1,5 cyclooctane et non d'un diaza-1,4 cycloheptane ; d'autre part, la molécule recherchée porte une fonction $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{-N-CH}_3$ au lieu de $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{-N-H}$ et un groupe phényle en position 2. Or, on sait que le rendement de ce type de cyclisations peut être influencé de façon importante par la nature de la molécule soumise à la réaction et par la taille du cycle qui se forme. De plus, un risque de dimérisation est toujours possible. Une critique dans ce sens a d'ailleurs été formulée à l'égard du travail de SEKIGUSHI par ROTHE et al. (40). C'est pourquoi il a été décidé de mener parallèlement les synthèses de 31 et du diaza-1,4 cycloheptane 40.



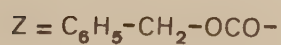
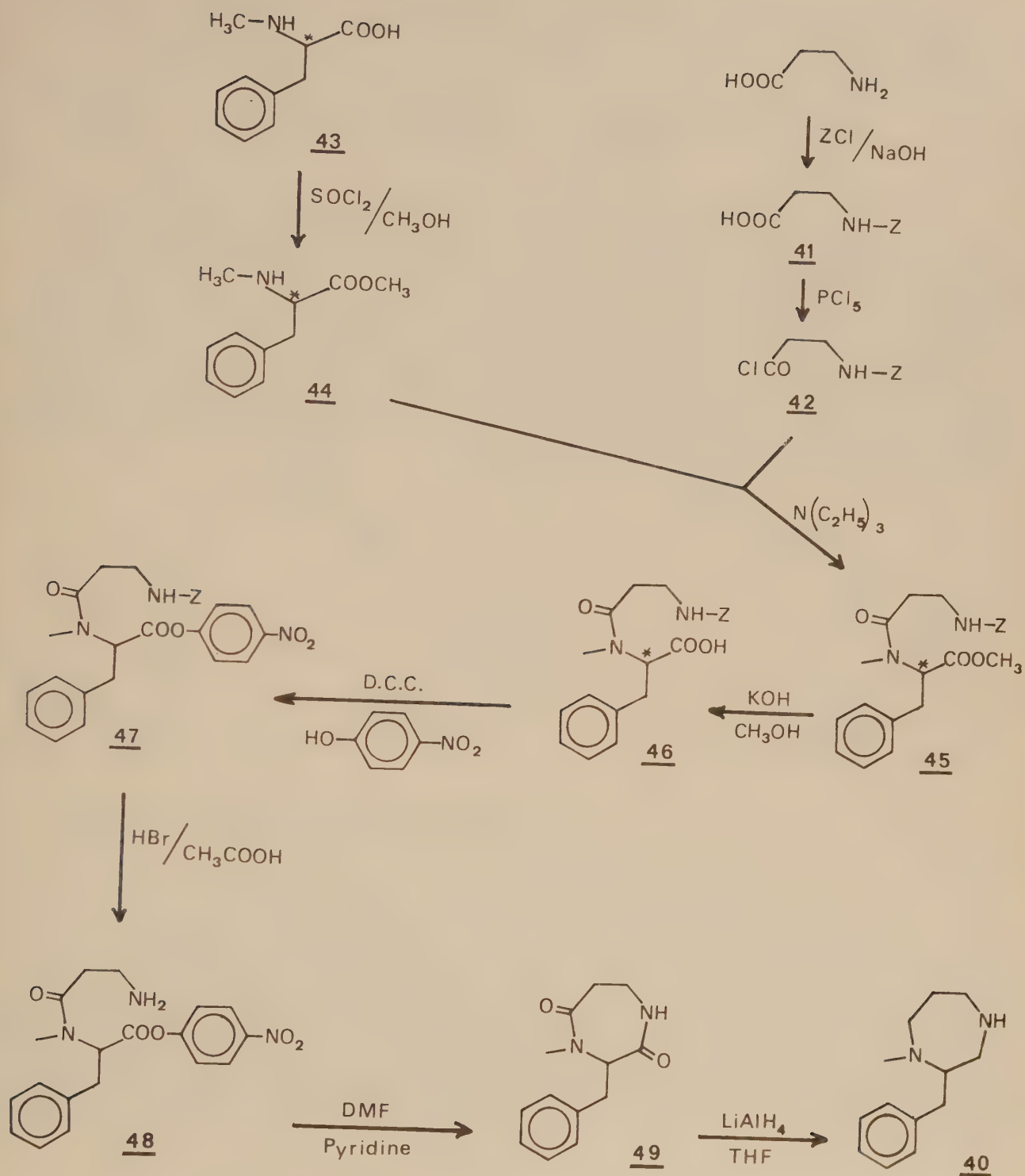
Dans le cas d'un échec de la synthèse du méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane 31, l'obtention éventuelle du méthyl-1 benzyl-2 diaza-1,4 cycloheptane 40 pourrait fournir, de toute façon, des arguments tant chimiques que spectraux pour éliminer définitivement l'hypothèse 9a pour l'homaline. Enfin, il n'était pas sans intérêt de comparer la réactivité des deux séries, en particulier en ce qui concerne la formation éventuelle de dimères.

2. SYNTHÈSE DU METHYL-1 BENZYL-2 DIAZA-1,4 CYCLOHEPTANE 40

2.1. Synthèse du méthyl-1 benzyl-2 dioxo-3,7 diaza-1,4 cycloheptane 49 (schémas 4 et 5)

La β -alanine, après protection de la fonction amine primaire sous forme de N-benzyloxycarbonyle, est traitée par le pentachlorure de phosphore et conduit au chlorure d'acide 42. Le couplage de ce dernier à l'ester méthylique de la N-méthyl-L-phénylalanine 44, en présence de triéthylamine, conduit au dipeptide 45 (41).

Parmi les diverses méthodes de synthèse peptidique adaptées à la cyclisation, deux ont été retenues, pour préparer le cyclodipeptide 49 à partir de 45 : d'une part la "méthode à l'ester actif", qui peut être considérée comme la méthode la plus couramment utilisée, et d'autre part la technique

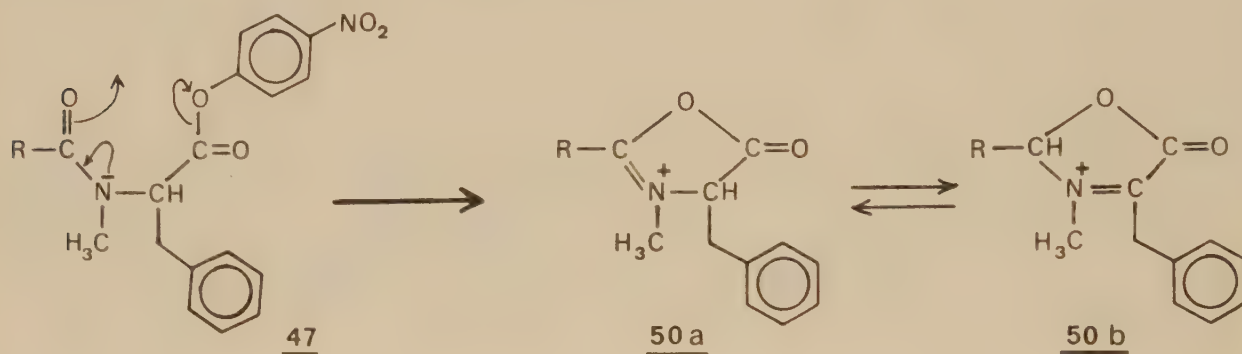


SCHEMA 4

employée par SEKIGUSHI dite "méthode à l'azide" modifiée pour la cyclisation par SHEEHAN (43).

a) Cyclisation de 45 par la "méthode à l'ester actif"
(Schéma 4)

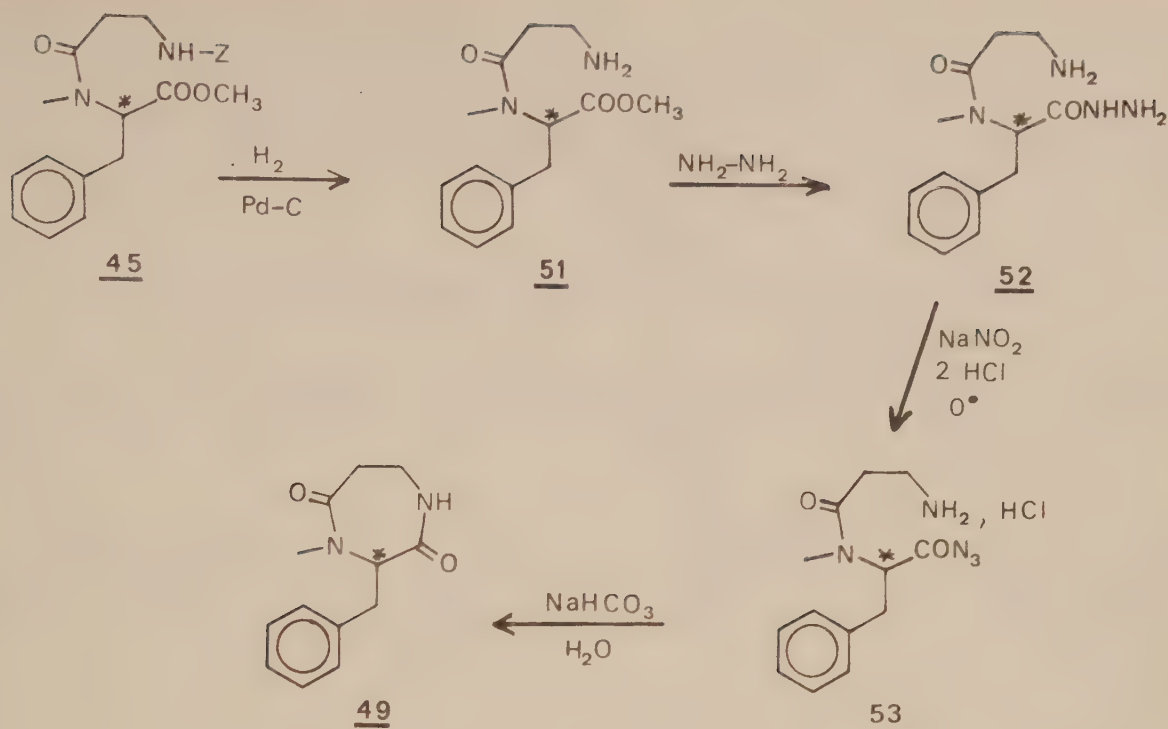
La N-benzyloxycarbonyl- β -alanyl-N-méthyl-L-phénylalanine 46, obtenue par saponification de 45, est transformée en l'ester p-nitrophénylique 47, qui n'est pas isolé. Après libération de la fonction amine par coupure du groupe benzyloxycarbonyl par action de l'acide bromhydrique dans l'acide acétique, la cyclisation de 48 est opérée par dissolution de ce produit dans le diméthylformamide, et addition d'une quantité importante de pyridine, puis chauffage à 60° pendant une nuit (42). La concentration finale de la solution est de 0,01 mole/litre (44). Après chromatographie, le cyclodipeptide 49 est obtenu avec un rendement voisin de 44%. Il faut noter qu'il est entièrement racémisé. Une racémisation analogue a déjà été observée (45). Elle est vraisemblablement due à la formation, à partir de l'ester p-nitrophénylique, d'ions oxazolonium isomères 50a et 50b :



b) Cyclisation de 45 par la "méthode à l'azide"
(Schéma 5)

Le groupe N-benzyloxycarbonyl du dipeptide 45 est clivé par hydrogénéolyse. L'action de l'hydrazine sur l'ainoester 51, ainsi obtenu, conduit à l'hydrazide 52 qui, par désamination nitreuse à basse température, livre l'azide 53, l'amine primaire ne subissant pas la désamination dans les conditions expérimentales utilisées. Après dilution (concentration en produit = 0,002 moles/litre), le milieu réactionnel est neutralisé par addition de carbonate acide de sodium, ce qui provoque la cyclisation. La chromatographie du produit de réaction conduit au cyclodipeptide 49 avec un rendement d'environ 44%. Il présente un pouvoir rotatoire et peut être considéré comme l'isomère "L" pur, la méthode à l'azide ayant la réputation de ne pas entraîner de racémisation (46).

Il est accompagné d'une faible quantité d'un produit moins polaire (3%) qui n'a pu être séparé parfaitement. Le spectre de masse de ce dernier indique qu'il s'agit vraisemblablement du dimère ($M^{+} = 464 = 2 \times 232$) ou diméthyl-1,8 dibenzyl-2,9 tétraoxo-3,7,10,14 tétraaza-1,4,8,11 cyclotétradécane 59.



SCHEMA 5

Afin de confirmer cette hypothèse, la synthèse de ce produit a été réalisée.

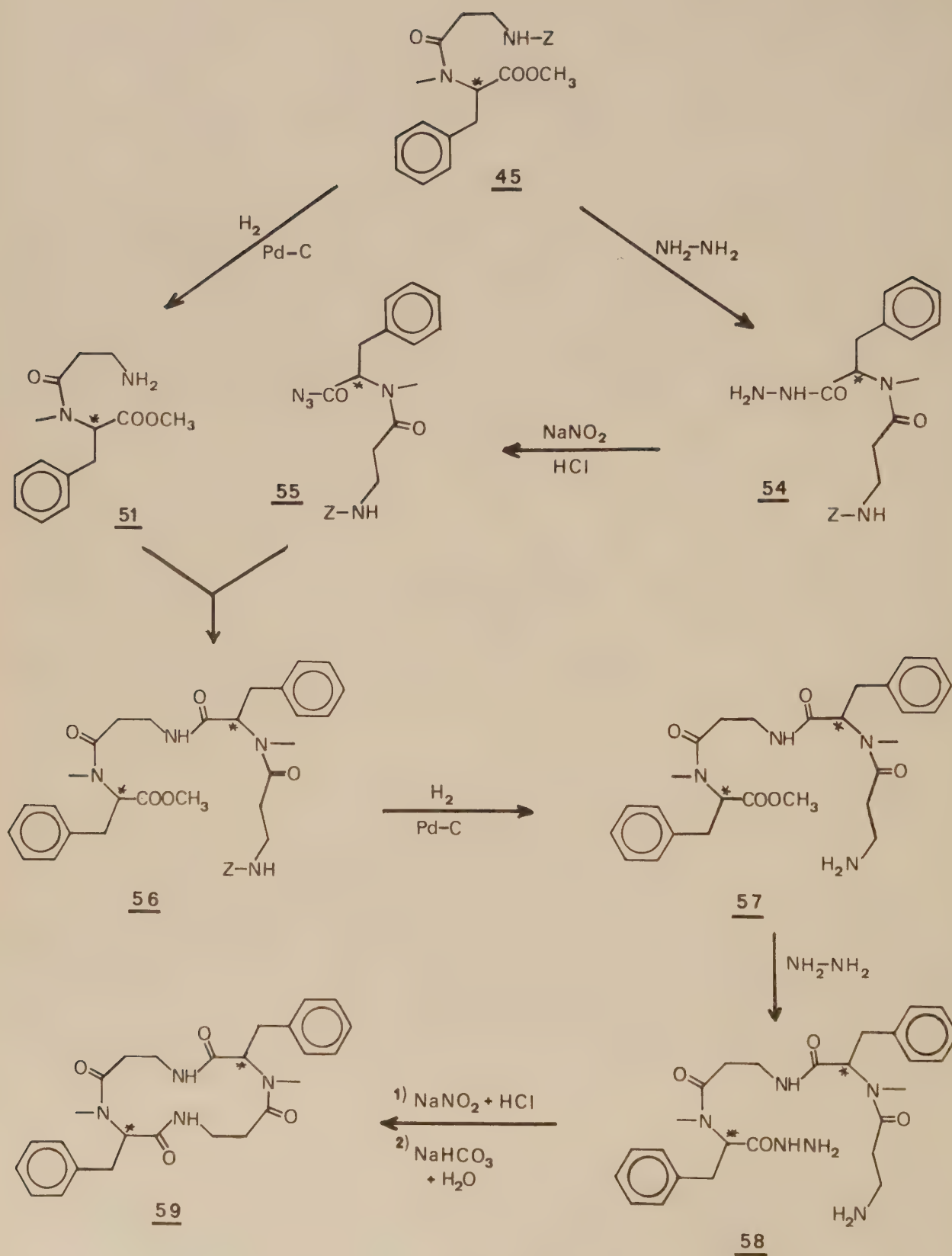
2.2. Synthèse du tétrapeptide cyclique 59

Le schéma retenu est le suivant (Schéma 6).

Le tétrapeptide linéaire convenablement protégé 56 est préparé par couplage, au moyen de la méthode à l'azide (47), de deux molécules de dipeptide judicieusement protégées 51 et 54, et la cyclisation est effectuée par la même méthode, selon une technique identique à celle qui a conduit au cyclodipeptide 49 (vide supra). Le tétrapeptide 59 ainsi obtenu, avec un rendement de 50%, présente un pouvoir rotatoire : il s'agit du diastéréoisomère "L,L" pur.

2.3. Cyclisation spontanée

Il apparaît donc que la cyclisation qui conduit au méthyl-1 benzyl-2 dioxo-3,7 diaza-1,4 cycloheptane 49 ne pose pas de problème particulier. Cela est si vrai qu'elle s'effectue spontanément. En effet, si on



SCHEMA 6

abandonne, à la température du laboratoire, pendant 15 jours, l'ainoester 51, on obtient le dipeptide cyclique 49 avec un rendement d'ailleurs excellent (75%). Le produit obtenu semble néanmoins très partiellement racémisé. La β -alanyl-N-méthyl-L-phénylalanine se comporte donc, bien que formée d'un acide α -aminé et d'un acide β -aminé, comme les dipeptides constitués de deux acides α -aminés, dont la transformation en dicéto-pipérazines est extrêmement facile.

2.4. Synthèse du méthyl-1 benzyl-2 diaza-1,4 cycloheptane 40

En définitive, le méthyl-1 benzyl-2 diaza-1,4 cycloheptane 40 a été obtenu sans difficulté par réduction du cyclodipeptide 49 par LiAlH_4 dans le tétrahydrofuranne.

Ainsi, le schéma général de synthèse de diazacycloalcanes imaginé précédemment convient parfaitement à la préparation de diaza-1,4 cycloheptanes, les rendements obtenus étant satisfaisants. Il a été montré, d'autre part, que seule la méthode à l'azide fournit un mélange comportant de petites quantités de produit de dimérisation.

2.5. Synthèse du butylène-4,4' di(méthyl-1 benzyl-2 diaza-1,4 cycloheptane) 61

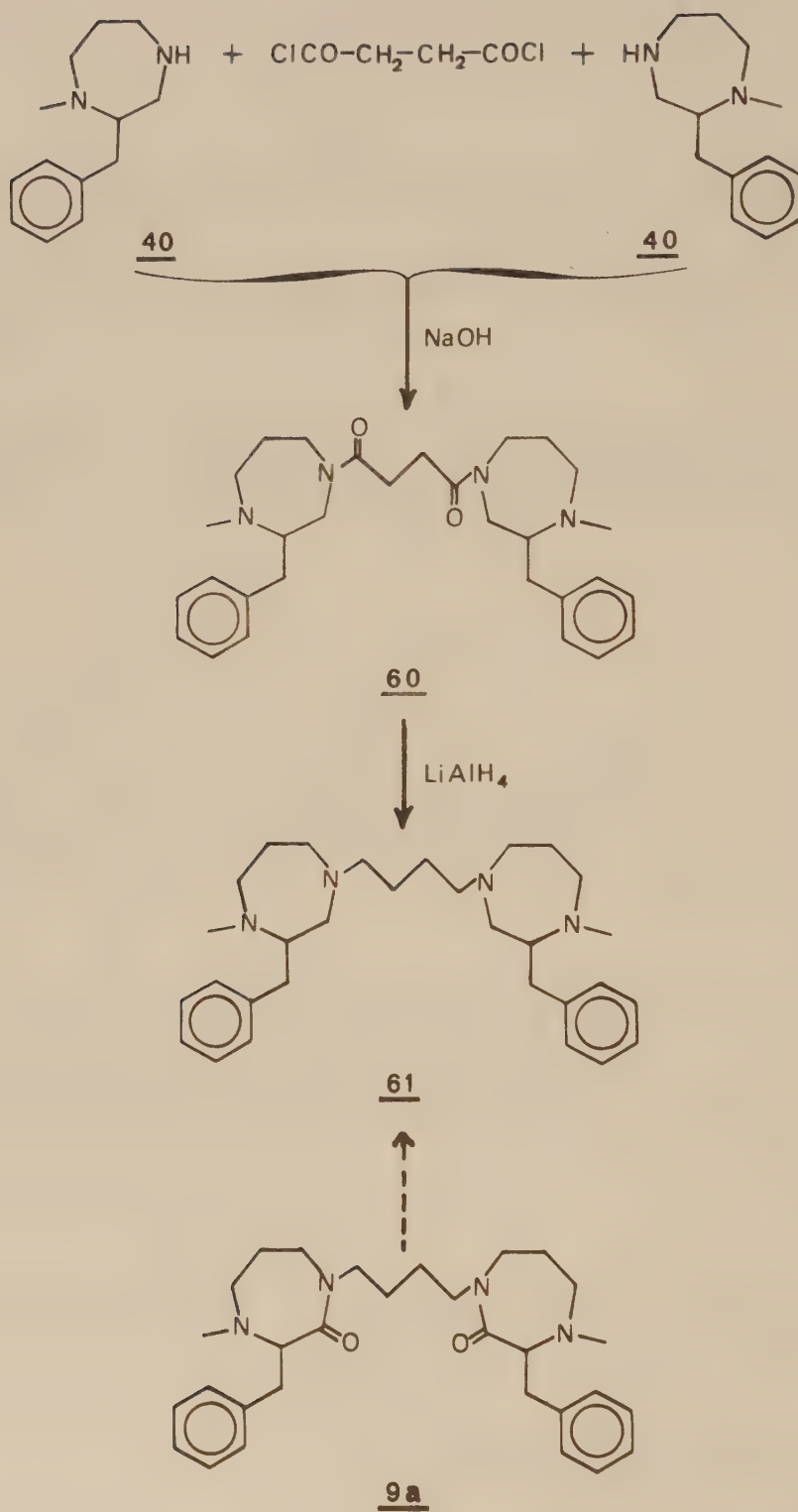
La préparation de la tétramine 61, qui correspondrait à une éventuelle bisdihydrodesoxohomaline dans l'hypothèse 9a suggérée précédemment pour l'homaline, a ensuite été réalisée sans difficulté particulière, par condensation de deux molécules de la diamine cyclique 40 avec une molécule de chlorure de succinyle, suivie de réduction. Cette synthèse a été effectuée à partir de 49 racémique (schéma 7).

Comme prévu, les caractéristiques spectrales, ainsi que le R_f en C.C.M., prouvent que la tétramine 61 ainsi obtenue n'est pas identique à la bisdihydrodesoxohomaline d'origine naturelle. Le fait le plus important est la présence, dans le spectrogramme de masse, d'un ion du type (M-R) situé à m/e 371, ce qui signifie que $R = 91$. Cet ion étant absent du spectre de la bisdihydrodesoxohomaline, celle-ci ne peut, en aucun cas, présenter une chaîne latérale benzylique.

3. SYNTHÈSE DU METHYL-1 PHENYL-2 DIAZA-1,5 CYCLOOCTANE 32 RACÉMIQUE

3.1. Synthèse du dipeptide cyclique 39

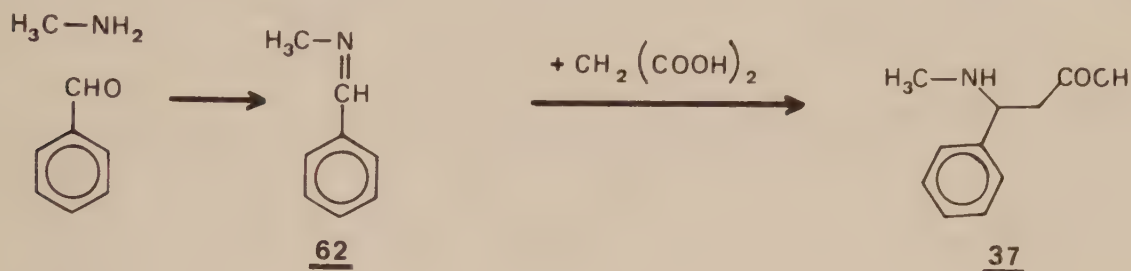
3.1.1. Cette synthèse présente trois étapes :

SCHEMA 7

a) Préparation de la N-méthyl-β-phényl-β-alanine
37 racémique :

La préparation du β-aminoacide 37 optiquement actif se heurte à deux difficultés : d'une part, si le dédoublement du racémique a été décrit (61), son rendement est faible (20%), d'autre part il n'existe pas de méthode simple permettant de faire la synthèse de l'un des deux antipodes pur. Il a été, en conséquence, choisi de préparer, dans un premier temps, le β-aminoacide 37 racémique, pour étudier plus aisément les diverses étapes de la synthèse.

La benzylidène-méthylamine 62 est préparée par action de la méthylamine sur le benzaldéhyde. Elle est ensuite condensée à l'acide malonique, dans le benzène à reflux, selon la technique de RODIONOV et YAVORSKAIA (48). La décarboxylation du produit intermédiaire donne l'acide β-aminé 37.



b) Préparation du dipeptide linéaire protégé 64 :

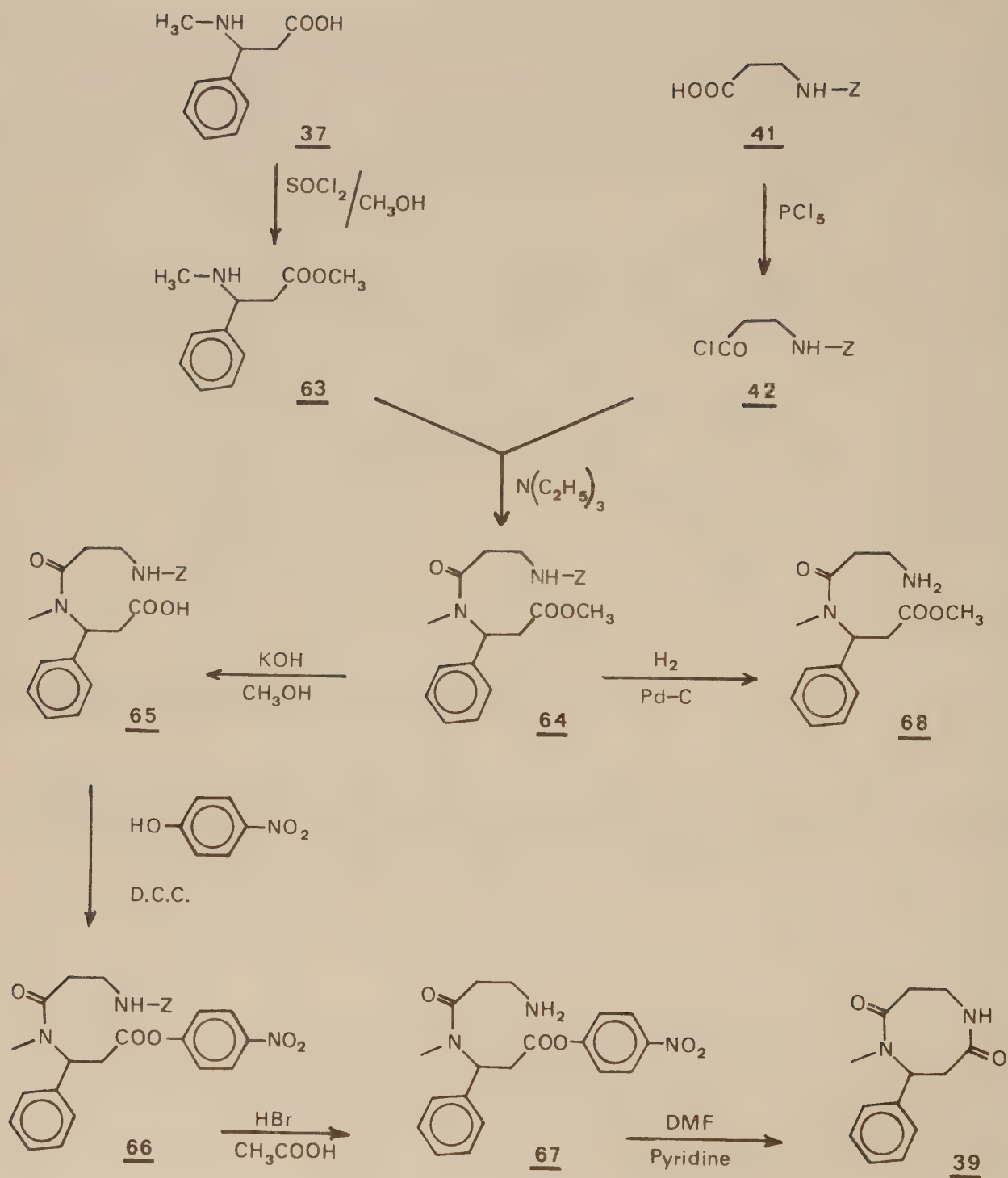
Par action du chlorure de thionyle dans le méthanol, la N-méthyl-β-phényl-β-alanine 37 fournit l'ester méthylique 63 qui est couplé au chlorure de N-benzyloxycarbonyl-β-alanyle en présence de triéthylamine. Ceci conduit au dipeptide protégé sur les fonctions amine et carboxylique 64 (schéma 8).

c) Cyclisation :

La cyclisation est effectuée par la méthode à l'ester actif p-nitrophénylique. Le choix de cette méthode peut paraître peu judicieux, puisqu'elle a conduit précédemment à un produit cyclisé totalement racémisé. On pourrait donc penser qu'elle ne peut convenir à la synthèse stéréospécifique de la bisdihydrodesoxohomaline. En fait, dans ce cas, ce risque peut être considéré comme nul, puisque l'atome de carbone asymétrique est situé en β de la fonction carboxylique (schéma 8).

Le cyclodipeptide 39 est obtenu avec un rendement de 45%.

Notons que la cyclisation spontanée de l'ainoester 68 n'a pas lieu.



SCHEMA 8

Il apparaît donc que, jusqu'à ce stade, la synthèse s'est déroulée de façon tout à fait comparable à celle du méthyl-1 benzyl-2 dioxo-3,7 diaza-1,4 cycloheptane 49.

3.1.2. Essais de réduction du cyclodipeptide 39

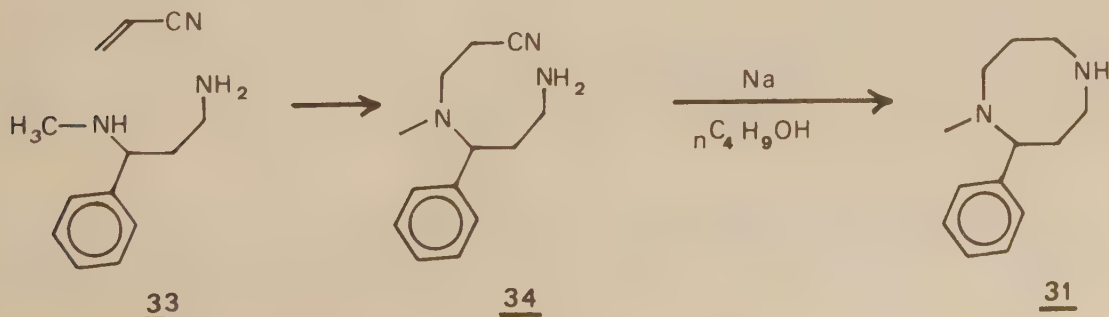
Cette réduction du cyclodipeptide 39 n'a pas fourni le méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane 31 attendu. Le traitement de 39, soit par LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane pendant 3,5 heures à reflux, soit par le diborane dans le tétrahydrofurane à reflux pendant deux heures (49), ne conduit à aucun produit défini. Cependant, si la réduction est effectuée par LiAlH_4 pendant 45 minutes seulement dans le dioxanne à l'ébullition, sous atmosphère d'azote, un mélange de produits aminés est obtenu, dans lequel il a été ultérieurement possible d'identifier (C.C.M. et spectrométrie de masse) le produit désiré, par comparaison avec un témoin authentique.

Cet échec est surprenant. Aucun renseignement bibliographique ne permet d'expliquer ce résultat. On peut cependant admettre l'existence d'interactions entre les fonctions amide intracycliques au cours de la réduction. Des interactions amide-amide ont déjà été signalées dans le cas de certains polyamides cycliques (50,51). De plus, le caractère benzylique de l'une des deux fonctions amide peut probablement être aussi rendu responsable des anomalies observées au cours de la réduction.

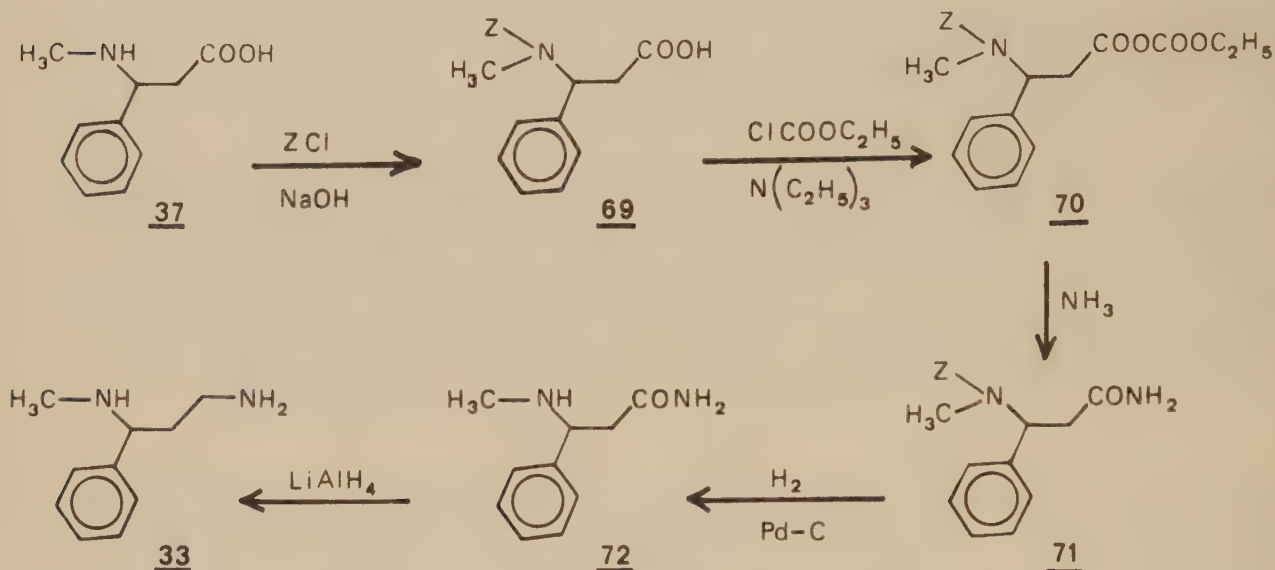
3.2. Synthèse selon TARENT'EV

3.2.1. Essais

Ce premier essai de synthèse s'étant révélé infructueux, nous avons été conduits à tenter la préparation du méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane selon le schéma réactionnel indiqué précédemment et dérivant de la méthode de TARENT'EV et al., seule voie dont nous disposions à ce stade de notre travail :



La diamine 33 a été préparée à partir de la N-méthyl-β-phényl-β-alanine 37 selon le schéma suivant :

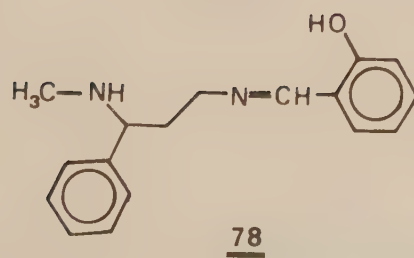
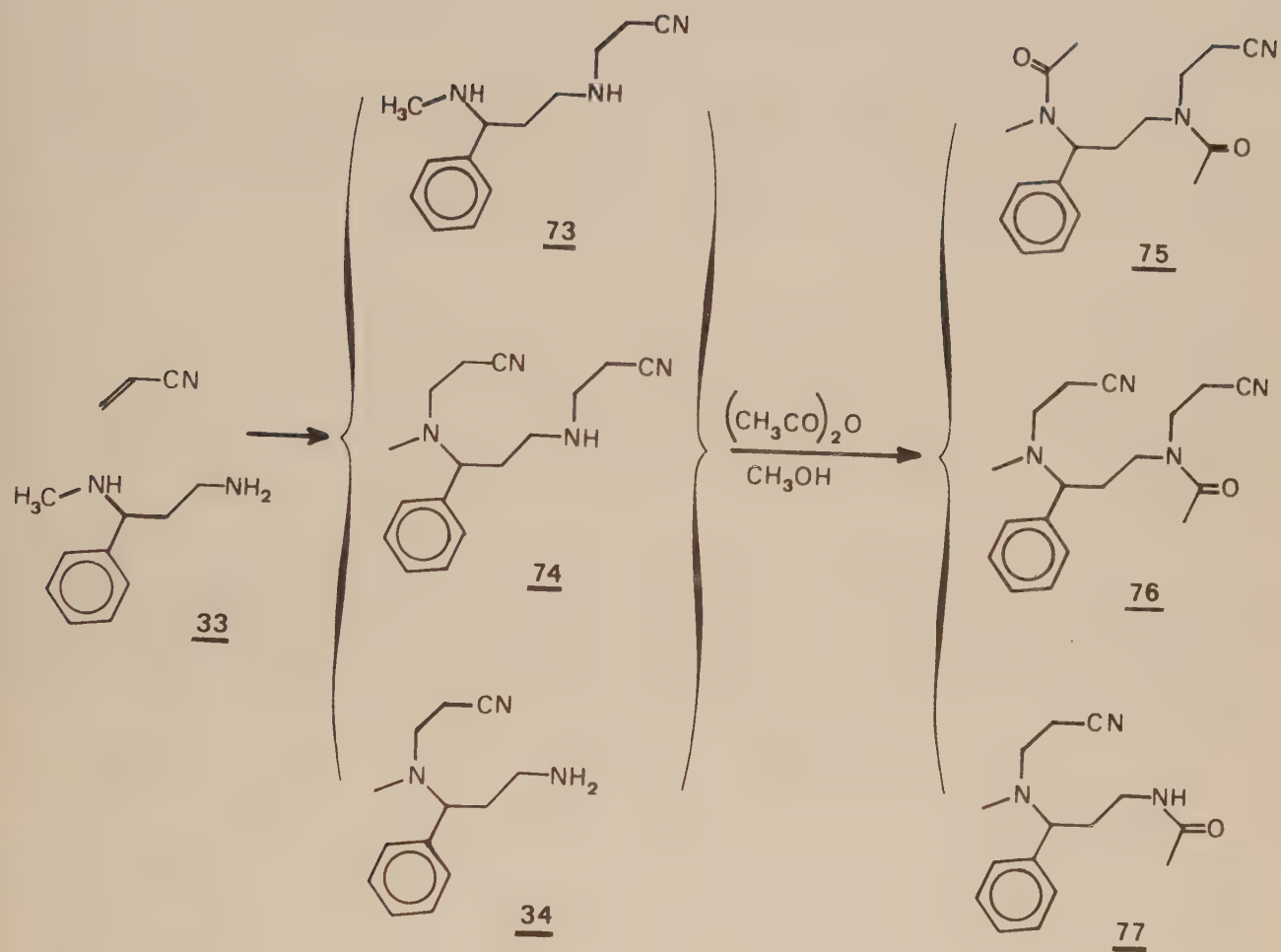


L'amide 71 est obtenu par action de l'ammoniac sur l'anhydride mixte 70 préparé en faisant réagir le chlorure d'éthoxycarbone sur l'acide 69 en présence de triéthylamine. Après libération de la fonction amine par hydrogénolyse, la fonction amide primaire est réduite en l'amine correspondante par action de LiAlH₄ dans le tétrahydrofurane à reflux. La diamine 33 est ainsi obtenue avec un rendement satisfaisant. Il faut remarquer que cette synthèse peut être effectuée à partir de l'acide aminé 37 optiquement actif car elle n'affecte en rien l'atome de carbone asymétrique.

Dans le cas présent, l'étape suivante de cyanoéthylation pose un problème. En effet, la molécule étant dissymétrique, on peut craindre l'obtention d'un mélange, car les deux fonctions amine peuvent l'une et l'autre subir la cyanoéthylation. Néanmoins, il est connu que les fonctions amine secondaire réagissent plus rapidement (38). Toutefois, la réaction, effectuée dans l'isopropanol (52), conduit à un mélange dont l'acétylation permet de déterminer la composition. Le produit majoritaire correspond à la cyanoéthylation de la fonction amine primaire. Il est accompagné du dérivé de dicyanoéthylation. Il apparaît donc qu'il est impossible d'obtenir le dérivé 34 souhaité par cette voie. On peut noter que divers essais, effectués dans d'autres conditions réactionnelles, en particulier en phase hétérogène, en présence de potasse aqueuse, ont conduit à un résultat similaire. Seules des quantités très faibles du produit désiré 34 ont pu être mises en évidence. La compétition entre les deux fonctions amine est donc, dans ce cas, très défavorable.

Des essais de cyanoéthylation après blocage de la fonction amine primaire sous forme de dérivé N-salicylidène 78 se sont également révélés infructueux.

Si la réaction est effectuée dans l'isopropanol, aucune



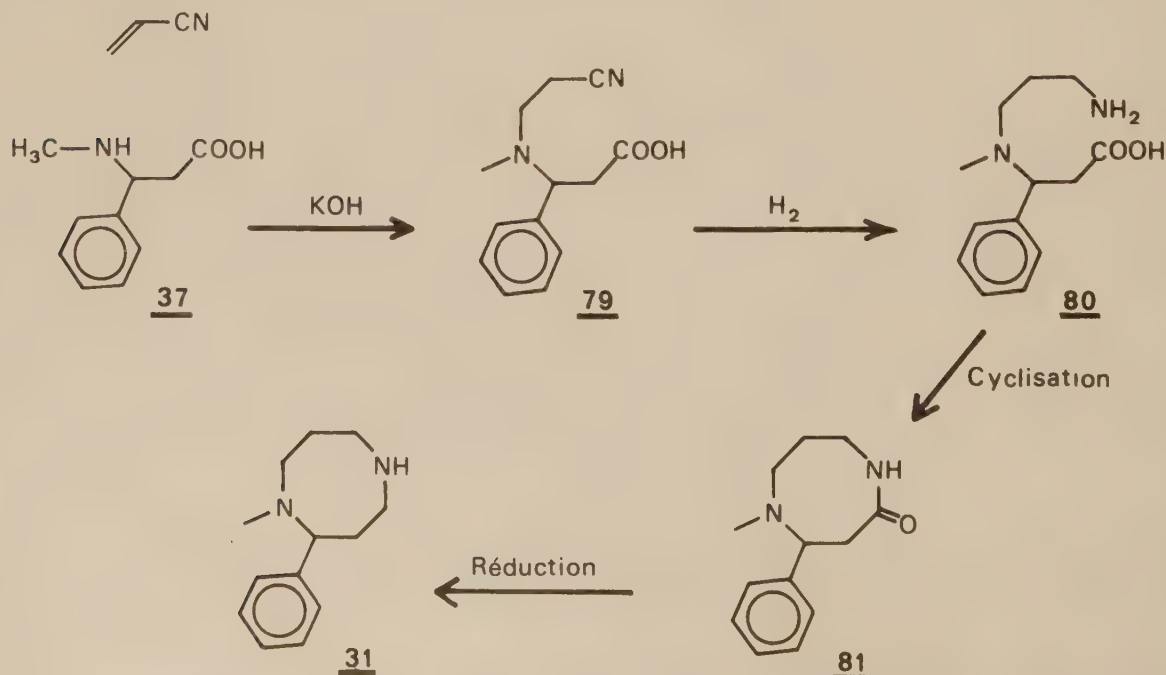
cyanoéthylation n'a lieu. Si elle est effectuée dans le chlorure de méthylène en présence de potasse aqueuse, c'est-à-dire dans les conditions qui avaient conduit précédemment au meilleur résultat, on observe une hydrolyse du groupe salicylidène.

3.2.2. Conclusion

Ces essais ont montré qu'il était difficile de préparer la di-amine cyanée initiale 34 et que la fonction amine primaire apparaissait comme plus réactive que la fonction amine secondaire. Il est cependant possible de cyanoétyler le groupe $R-NH-CH_3$ dans certaines conditions expérimentales et en l'absence de compétition avec une fonction amine primaire plus réactive.



Sachant que deux méthodes au moins (méthode à l'ester actif et méthode à l'azide) permettent de préparer les diazacycloalcanes par cyclisation, en particulier le diaza-1,5 cyclooctane substitué 39, et en posant par hypothèse que les incidents survenus au cours de sa réduction étaient dus à la présence de deux fonctions amidé intracycliques, il est possible d'imaginer un nouveau schéma réactionnel qui tienne compte des diverses remarques et hypothèses effectuées au cours du travail préliminaire :

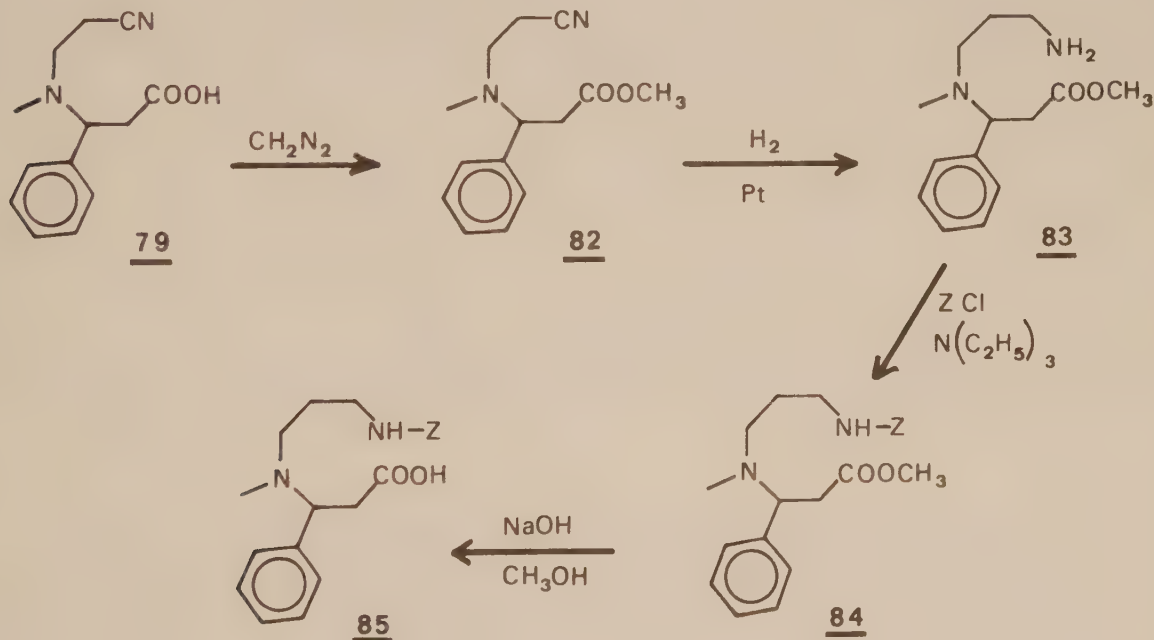


3.3. Synthèse par l'intermédiaire du méthyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane 81

La cyanoéthylation de la N-méthyl-β-phényl-β-alanine 79 est effectuée dans la potasse aqueuse pendant 18 heures (53). La fonction nitrile de la N-cyanoéthyl N-méthyl-β-phényl-β-alanine 79 ainsi obtenue est hydrogénée catalytiquement sur platine d'Adams en présence d'acide chlorhydrique. Seules ces conditions de réduction conduisent au diaminoacide 80 désiré. En effet, lorsque la même réaction est effectuée en utilisant le charbon palladié comme catalyseur, on observe une hydrogénolyse rapide de la fonction benzylamine.

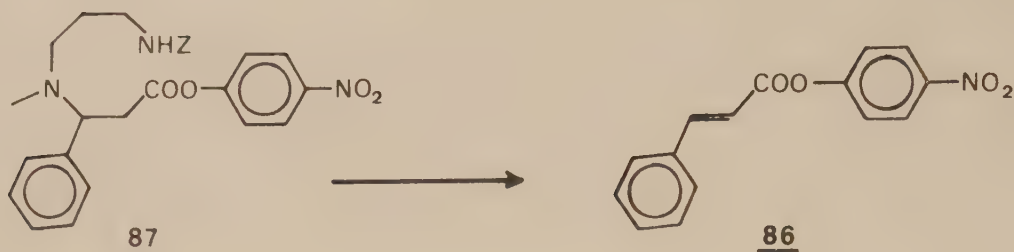
3.3.1. Essai de préparation de 81 par la méthode à l'ester actif

Cette technique comporte une étape préliminaire qui est la protection de la fonction amine primaire sous forme de dérivé N-benzyloxycarbonyle. Les techniques habituelles de préparation d'un tel dérivé, c'est-à-dire l'action du chlorure de benzyloxycarbonyle en milieu aqueux alcalin sur l'acide n'ont pas conduit au résultat recherché. Il a été nécessaire d'effectuer cette protection à partir de l'ester méthylique 83, dissous dans le chloroforme, en présence de triéthylamine (54). La saponification de l'ester 84 fournit le diaminoacide protégé 85.



Quelles que soient les conditions expérimentales utilisées, l'action du p-nitrophénol en présence de dicyclohexylcarbodiimide (D.C.C.) (55) n'a pas donné l'ester p-nitrophénylique désiré 87. Par contre, un produit

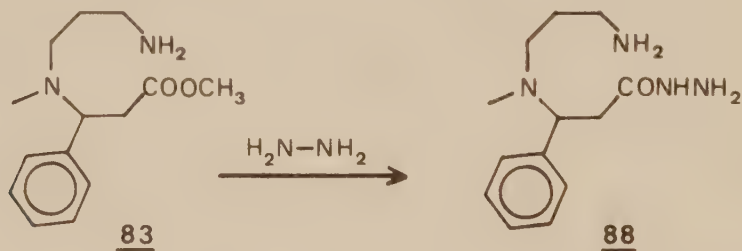
secondaire a pu être isolé puis identifié au cinnamate de p-nitrophényle 86.



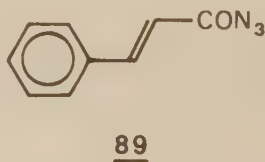
La formation de celui-ci résulte d'une réaction de β -élimination de la fonction amine tertiaire, vraisemblablement due à l'effet électroattracteur du groupe ester p-nitrophénylique.

3.3.2. Essai de préparation de 81 par la méthode à l'azide

La méthode utilisée précédemment a été appliquée à la cyclisation du diaminoester 83. L'action de l'hydrazine sur ce produit conduit à l'hydrazide intermédiaire 88 qui est soumis aux conditions de désamination nitreuse puis de cyclisation usuelles (carbonate acide de sodium en milieu dilué : 0,002 moles/litre). Le seul produit isolé est le diaminoacide 80. Aucun produit de cyclisation n'a été mis en évidence.



Par contre, lorsque la réaction est arrêtée avant addition du carbonate acide de sodium, c'est-à-dire dans les conditions où, normalement, le dérivé azido intermédiaire est stable, de petites quantités d'un produit insaturé ont été isolées et finalement identifiées à l'azide de l'acide trans-cinnamique 89.

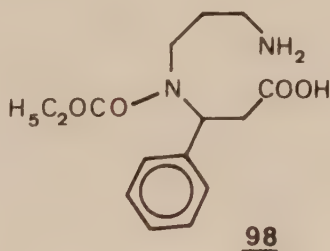


La formation de ce produit résulte également, comme précédemment, d'une élimination.

Ainsi, les deux méthodes qui avaient permis, sans aucune difficulté, de préparer précédemment un cyclodipeptide par cyclisation sont inopérantes dans le cas présent. Si l'on compare les deux molécules soumises aux conditions de cyclisation, on voit qu'elles ne diffèrent que par la présence, dans la seconde, d'une fonction amine tertiaire à la place d'une fonction amide. La conclusion qui peut être tirée de l'ensemble de ces résultats est que, pour espérer réaliser la synthèse du diaza-1,5 cyclooctane désiré 31, il faut :

- d'une part effectuer la cyclisation d'un produit ne comportant pas de fonction amine tertiaire,
- et d'autre part soumettre à la réduction un produit cyclisé ne comportant qu'une seule fonction amide intracyclique.

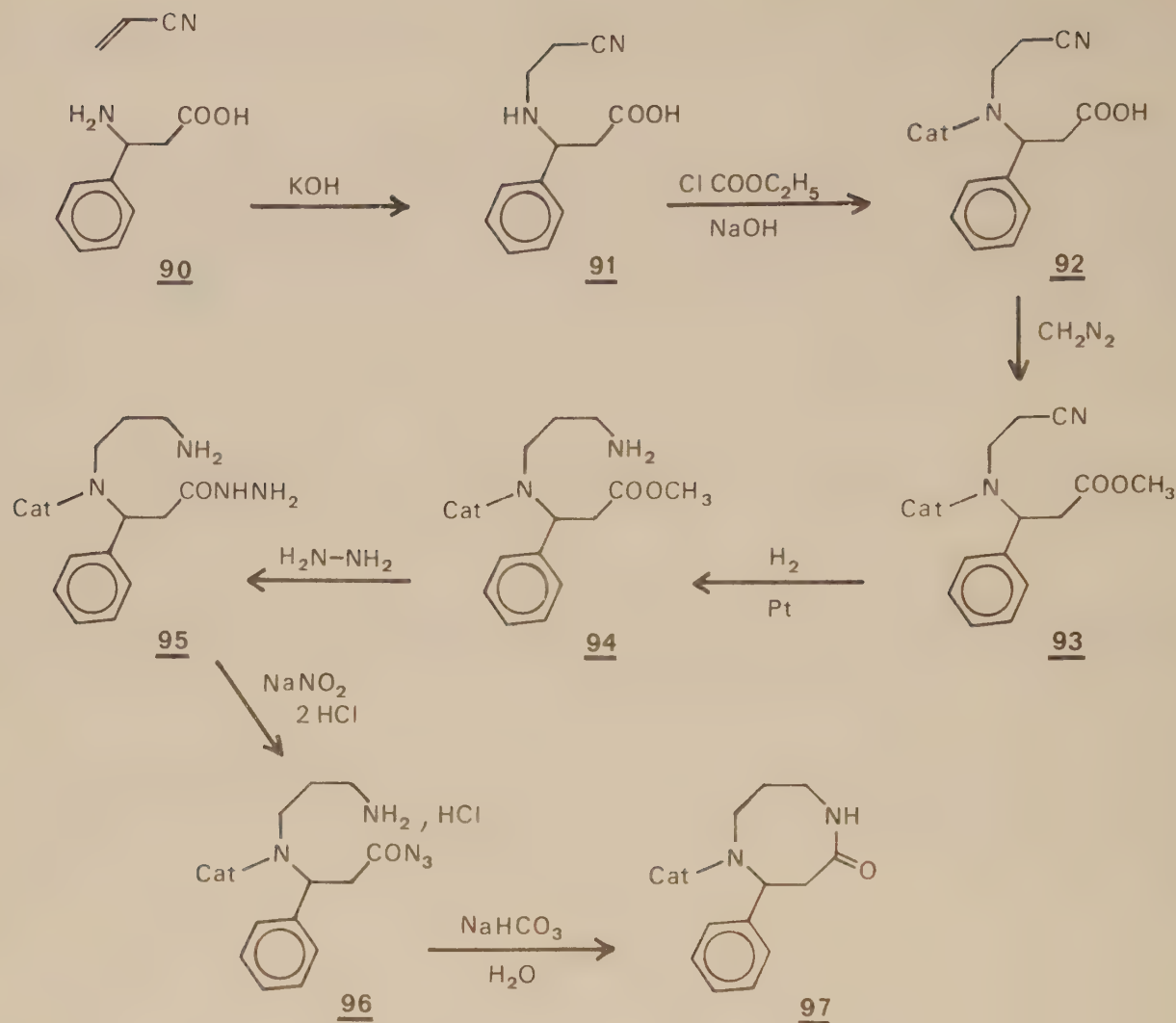
Il était logique de penser que la solution de ce problème serait trouvée en soumettant à la cyclisation puis à la réduction le dérivé N-déméthyl N-éthoxycarbonylé de l'acide aminé 80, c'est-à-dire l'acide phényl-3 éthoxycarbonyl-4 amino-7 aza-4 heptanoïque 98 :



3.3.3. Synthèse et réduction de l'éthoxycarbonyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane 97

3.3.3.1. La synthèse de 97 a été menée de la façon suivante (Schéma 9)

Par addition sur l'acrylonitrile, la β -phényl- β -alanine 90 conduit au dérivé cyanoéthylé 91 (53). Après carboéthoxylation de la fonction aminée, puis méthylation de la fonction carboxylique, la réduction par l'hydrogène en présence de platine d'Adams de la fonction nitrile livre finalement l'aminoester linéaire attendu 94. Celui-ci, soumis aux conditions précédemment décrites de cyclisation par la méthode à l'azide, fournit, avec un rendement excellent (88 %) l'éthoxycarbonyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane 97 désiré.

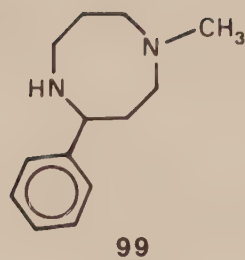
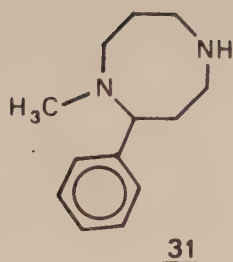


Cat = $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}-$

SCHEMA 9

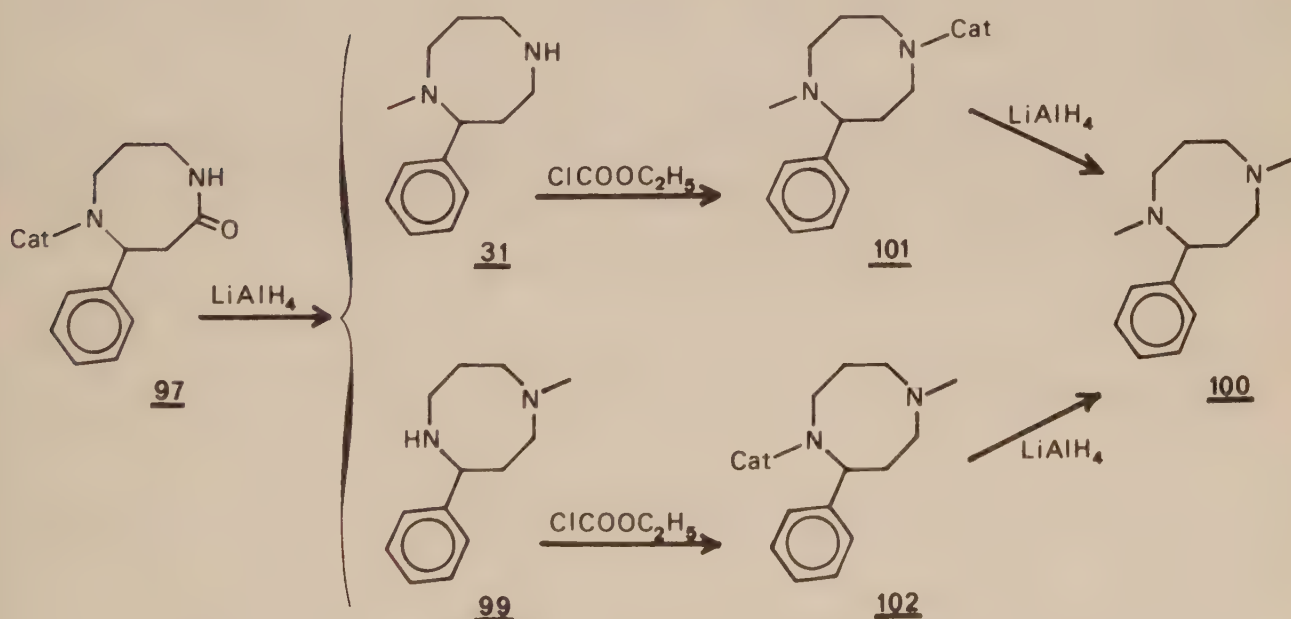
3.3.3.2. Réduction de 97

Contre toute attente, cette réduction, effectuée par action de LiAlH_4 , conduit à un mélange de deux amines de polarités très voisines, qui n'a pu être résolu parfaitement par chromatographie. Néanmoins, les caractéristiques spectrales des fractions enrichies en l'une et en l'autre indiquent clairement qu'il s'agit de deux isomères possédant le poids moléculaire du produit de réduction attendu (S.M. : $\text{M}^+ = 204$). Les structures 31 et 99 peuvent être proposées pour ces deux amines.



vante : L'exactitude de cette hypothèse a été confirmée de la façon sui-

- d'une part il a été démontré que ces deux molécules sont bien isomères, par la préparation, à partir de l'une comme de l'autre, de la même diamine diméthylée 100,
- d'autre part, l'amine 31 a pu être identifiée ultérieurement, par l'intermédiaire de son dérivé N-éthoxycarbonylé 101 au méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane.



Ce résultat met en lumière la réactivité tout à fait particulière des systèmes diaza-1,5 cyclooctaniques, et peut être rapproché de certains exemples de préparation de dérivés asymétriques du diaza-1,5 cyclooctane lui-même (32,56).

Cette suite réactionnelle, ayant mis en oeuvre le dérivé N-éthoxycarbonylé 97, permet de tirer deux conclusions.

a) la présence d'une fonction amine tertiaire basique est bien responsable de l'échec rencontré lors de l'essai de cyclisation de 80 par la méthode à l'azide ;

b) d'autre part la réduction d'un diazacycloalcane ne présentant qu'une seule fonction amide intracyclique s'effectue de façon normale, l'obtention des deux amines isomères précédentes 31 et 99 étant due à une réaction secondaire indépendante.

Nous étions donc alors en possession d'une méthode permettant d'obtenir le méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane 31 mais impur, souillé de son isomère de position. Il nous était en outre impossible de fixer avec certitude la structure de chacun d'eux.

3.3.4. Méthode à l'anhydride mixte

Or, à la même époque, un travail publié par WIELAND et al. (57,58) a retenu notre attention, travail dans lequel était proposée une amélioration d'une méthode ancienne mais très peu utilisée dans la préparation de peptides cycliques en raison de son mauvais rendement : la méthode à l'anhydride mixte alcoylcarbonique (59).

Le principe général de cette méthode à l'anhydride mixte est le suivant : une fonction carboxyle est transformée, par action du chlorure d'éthoxycarbonyle, en présence de triéthylamine, en une fonction anhydride mixte alcoylcarbonique 103. Celle-ci est ensuite condensée avec une fonction amine pour conduire à l'amide correspondant.

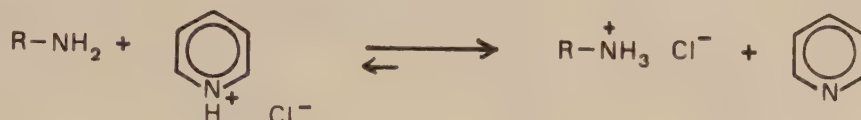


103



Dans le cas d'un acide α -aminé, la fonction amine doit, au cours de la première étape, être protégée, pour éviter d'une part la réaction directe avec le chlorure d'éthoxycarbonyle et, d'autre part, les réactions de polymérisation. Lorsque cette méthode est appliquée à la cyclisation en synthèse peptidique, la protection de la fonction amine est impossible car sa libération, nécessaire à la deuxième étape de la réaction, conduirait à un clivage simultané de la fonction anhydride mixte. On tourne cette difficulté en préparant l'anhydride mixte en l'absence de triéthylamine. Dans ces conditions, l'équivalent d'acide chlorhydrique libéré protone la fonction amine. Il est évident qu'un équilibre existe entre la forme libre et la forme protonée de

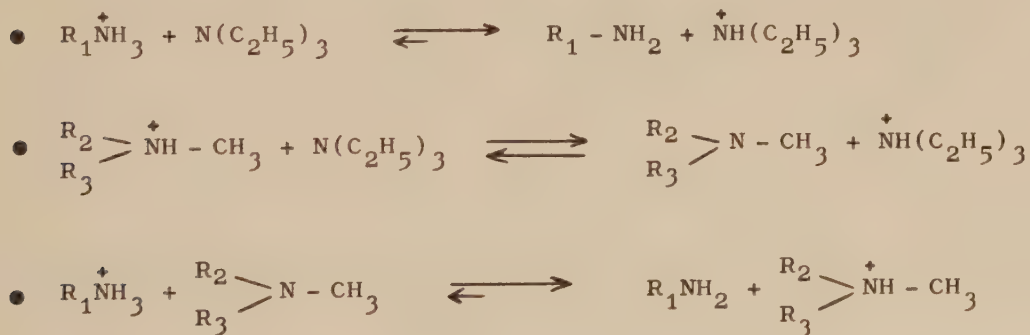
l'amine. Dans ces conditions, la protection ainsi réalisée s'est révélée insuffisante. L'amélioration proposée par WIELAND et al. est d'effectuer la réaction en présence de chlorure de pyridinium. Un nouvel équilibre s'instaure, fortement déplacé vers la droite :



La possibilité de réaction de l'amine avec le chlorure d'éthoxy-carbonyl est alors pratiquement nulle. La cyclisation résulte ensuite de la libération de la fonction amine par addition au milieu réactionnel d'une base appropriée : triéthylamine, N-méthylmorpholine, etc...

Il faut se rappeler que les échecs précédents rencontrés lors des essais de synthèse du méthyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane 81 avaient permis de formuler l'hypothèse qu'ils étaient dus à la présence de la fonction amine tertiaire.

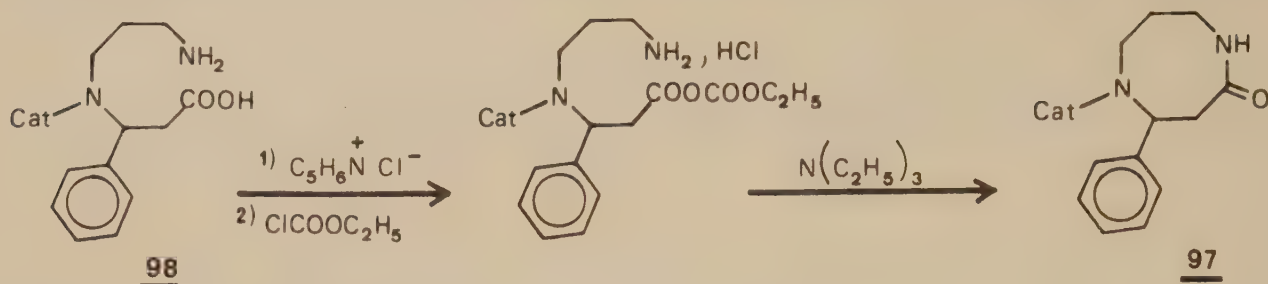
On peut penser que les conditions de pH de la réaction à l'anhydride mixte ainsi modifiée par WIELAND sont telles que si elle est effectuée à partir d'un produit dans lequel les deux fonctions amine sont initialement protonées, la libération de l'amine primaire par addition de la base sera prépondérante, l'amine tertiaire restant essentiellement protonée, puisque les trois équilibres suivants coexistent :



Dans ces conditions, l'interaction entre le doublet libre de l'amine tertiaire et le carboxyle activé devrait être minimale. Ces conditions ne sont évidemment pas remplies dans le cas de la méthode à l'azide, le choix du bicarbonate de sodium comme agent alcalin conduisant à la déprotonation simultanée des deux fonctions amine. Cette analyse conduit à penser que la cyclisation du diaminoacide 80 par la méthode à l'anhydride mixte doit donc être possible.

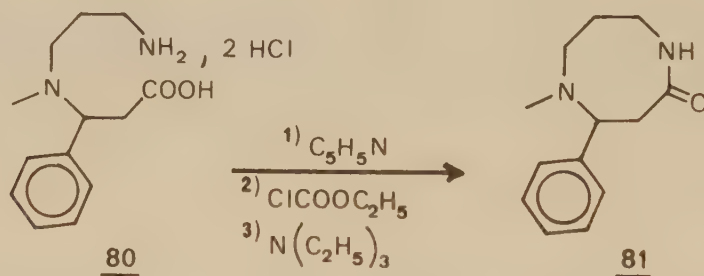
Mais, par sécurité, une mise au point des conditions expérimentales a été effectuée en soumettant à la cyclisation le dérivé N-déméthylé

N-éthoxycarbonylé 98. Le produit cyclisé attendu 97 a été obtenu avec un rendement de 46%.



Cependant, l'emploi du chlorure de pyridinium n'est pas sans inconvénient. C'est en particulier un produit très hygroscopique, et la réaction doit être conduite en milieu anhydre. C'est pourquoi il est apparu plus judicieux d'effectuer la cyclisation en opérant à partir du chlorhydrate de l'acide aminé, en présence d'un équivalent de pyridine. Le rendement de la réaction effectuée dans ces conditions est analogue au précédent.

La même méthode, appliquée au diaminoacide 80, sous forme de di-chlorhydrate, a conduit à un seul produit cyclisé, qui est le méthyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane 81 attendu. Le rendement en produit pur est de l'ordre de 20%.



Comme prévu, la réduction de 81 par LiAlH_4 , dans le tétrahydrofuran à reflux, donne quantitativement le méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane 31.

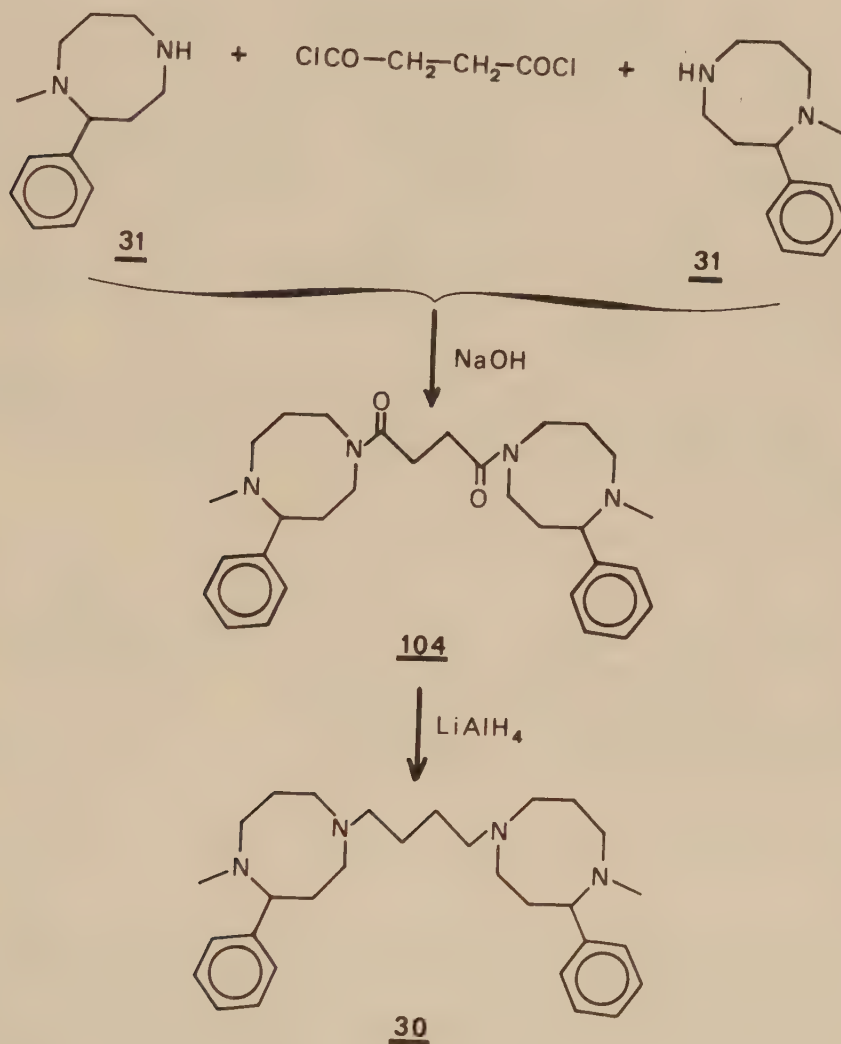
4. SYNTHÈSE DU BUTYLENE-5,5' DI(MÉTHYL-1 PHÉNYL-2 DIAZA-1,5 CYCLOOCTANE)

(mélange de diastéréoisomères).

L'action de deux molécules de la cyclodiamine 31 précédente sur une molécule de chlorure de succinyle conduit au diamide 104, qui est réduit sans difficulté par action de LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane. La tétramine 30 ainsi obtenue est un mélange de diastéréoisomères, puisque la diamine de départ

était racémique (schéma 10).

Cependant, une étude attentive de ses spectres, en particulier du spectre de R.M.N., montre une remarquable identité de ceux-ci avec ceux de la bisdihydrodesoxohomaline d'origine naturelle. Toutefois, on ne peut considérer cette identification comme rigoureuse, puisque le dipicrate préparé à partir de 30 ne cristallise pas et qu'il est, de ce fait, impossible d'espérer purifier l'un des diastéréoisomères.

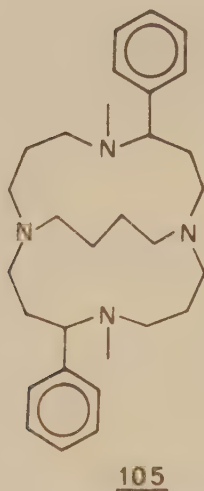


SCHEMA 10

La structure 10a pour l'homaline devient néanmoins hautement probable. Pour en apporter la preuve définitive, deux séquences réactionnelles ont été menées parallèlement :

a) l'une ayant pour objet la synthèse d'une bisdihydrodesoxohomaline 105 correspondant à l'hypothèse 10b, ce travail présentant par ailleurs

l'intérêt de permettre d'étudier la préparation de macrocycles tétraazotés basiques ;



b) l'autre étant la synthèse d'une bisdihydrodesoxohomaline correspondant à 10a, optiquement active. De cette façon, la configuration absolue des atomes de carbone asymétriques de la molécule serait en même temps déterminée.

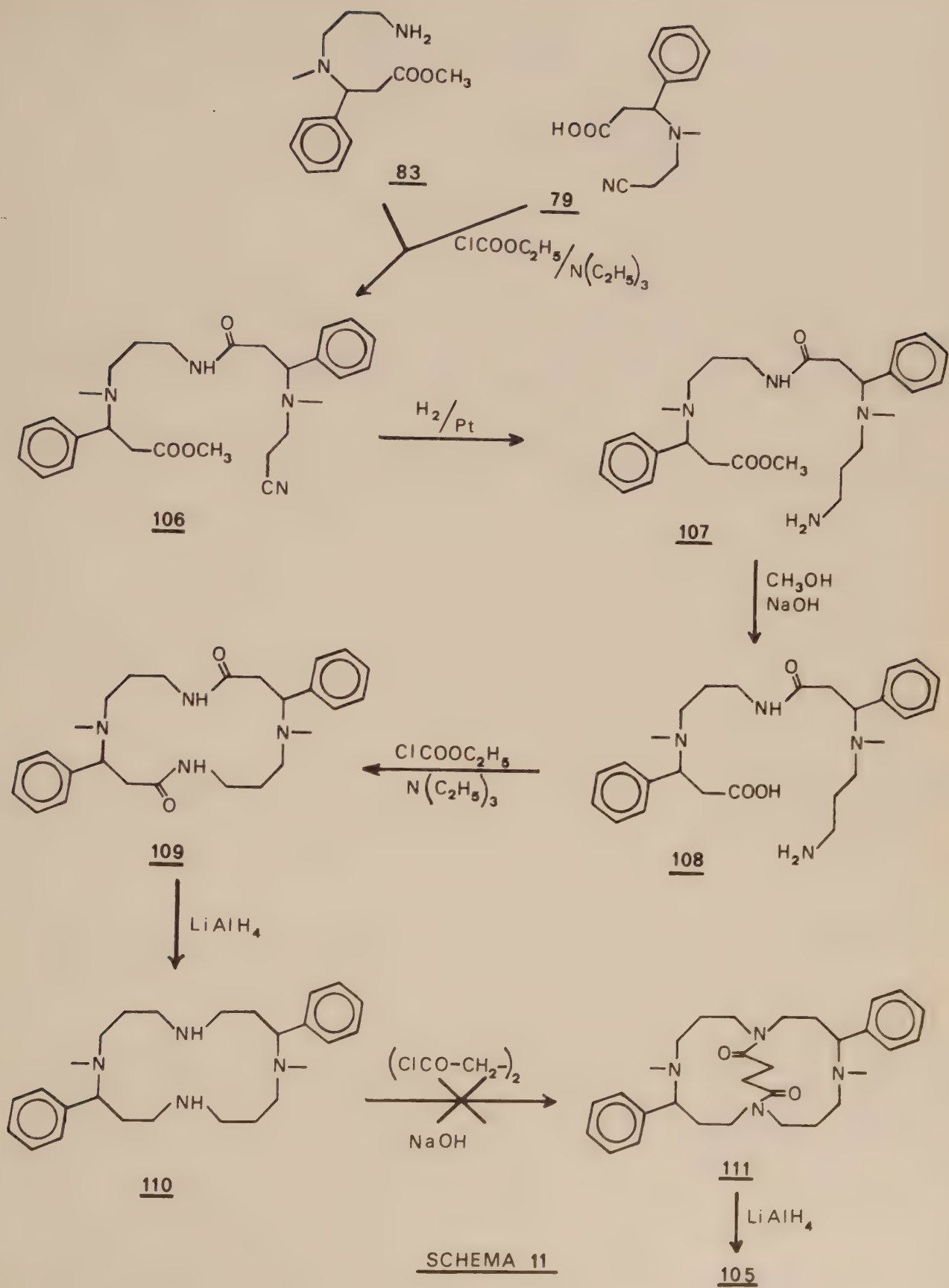
5. ESSAI DE SYNTHESE DU DIPHENYL-4,12 DIMETHYL-5,13 TETRAAZA-1,5,9,13

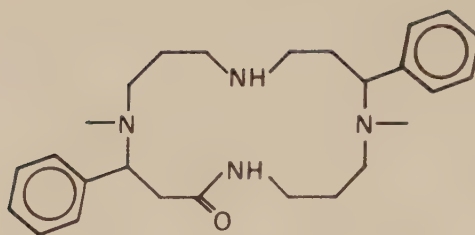
BICYCLO-[7.7.4] EICOSANE 105

Le schéma retenu pour cette synthèse est le suivant (schéma 11).

Le couplage, par la méthode à l'anhydride mixte, de l'acide nitrile 79 à l'aminoester 83 conduit, avec un rendement de 50%, au diaminocynoester 106. Ce produit, après hydrogénation du groupe nitrile puis saponification de l'ester, conduit au trichlorhydrate de l'acide diphenyl-3,11 diméthyl-4,12 oxo-9 amino-15 triaza-4,8,12 pentadécanoïque 108. Sa cyclisation, par la méthode à l'anhydride mixte telle qu'elle a été mise au point précédemment, fournit le diamide cyclique basique 109 avec un rendement d'environ 15%. Les deux produits de départ 79 et 83 étant des racémiques, il est clair que les dérivés 106 à 109 sont formés par des mélanges de diastéréoisomères.

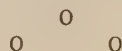
La réduction par LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane à reflux du diamide 109 ou diméthyl-1,9 diphenyl-2,10 dioxo-4,12 tétraaza-1,5,9,13 cyclohexadécane, conduit à un mélange de produits parmi lesquels deux sont prédominants. Après séparation par chromatographie sur colonne de silice, ces deux dérivés ont été identifiés respectivement, par examen de leurs spectres, le moins polaire au monoamide 112 et le plus polaire à 110.



112

Des modifications des conditions réactionnelles influent sur les proportions des produits obtenus. Le meilleur rendement en la tétramine 110 a été réalisé en effectuant cette réduction par LiAlH_4 dans le dioxanne à reflux pendant une heure sous azote.

Divers essais de pontage de cette tétramine 110, dans le but de préparer le diaminodiamide 111, ont été infructueux.



CHAPITRE V

Synthèse de la bisdihydrodesoxohomaline optiquement active

Structure de l'Homaline

1. INTRODUCTION ET TRAVAUX ANTERIEURS

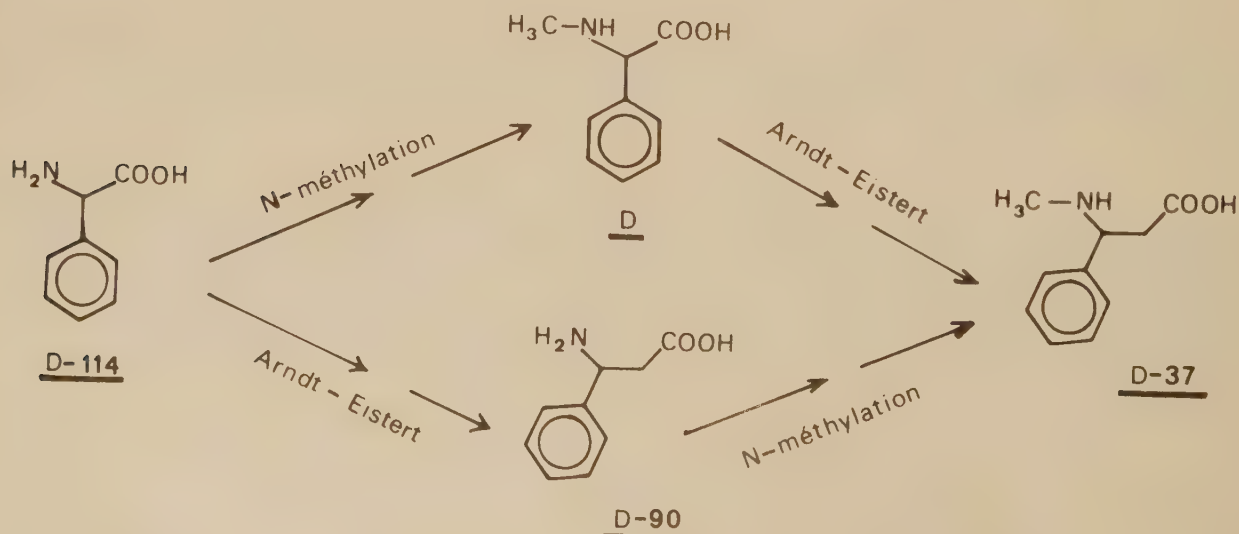
Comme il a été dit précédemment, la synthèse d'une bisdihydrodesoxohomaline optiquement active était nécessaire pour, d'une part attribuer d'une façon rigoureuse à l'homaline l'une des deux structures retenues au début de ce travail, et d'autre part déterminer la configuration absolue des deux atomes de carbone asymétriques.

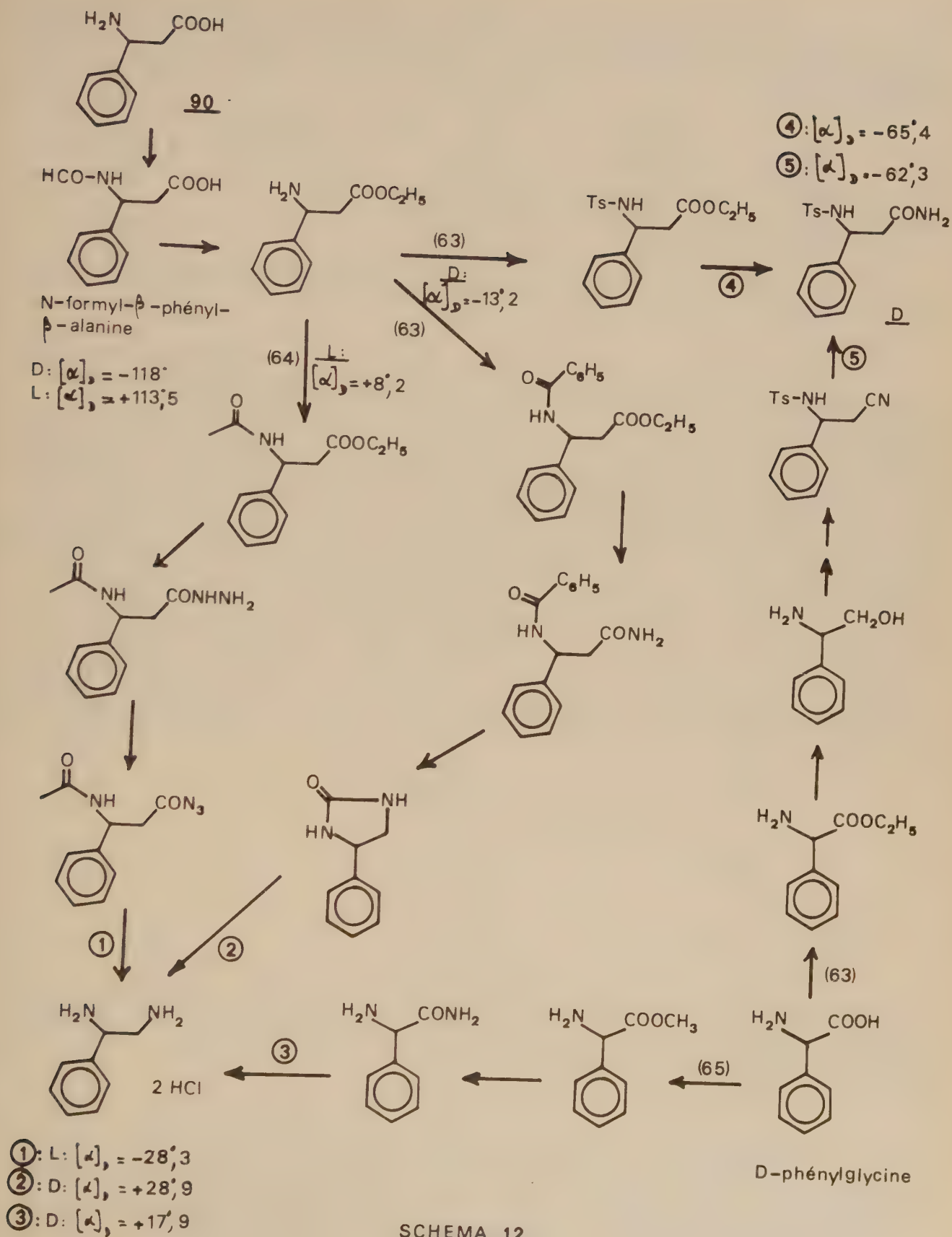
Pour réaliser cette synthèse, il est indispensable de disposer de l'un des antipodes de la N-méthyl- β -phényl- β -alanine, les étapes ultérieures ne pouvant affecter le carbone asymétrique.

La N-méthyl- β -phényl- β -alanine 37 racémique avait été préparée par diverses synthèses, dont l'une a d'ailleurs été utilisée dans notre travail (48,60) et le dédoublement de son ester éthylique avait été effectué, avec un rendement de 20% (61). La détermination de la configuration absolue du produit de dédoublement avait été alors réalisée par corrélation avec la β -phényl- β -alanine 90, par l'intermédiaire de leurs dérivés N-diméthylés 113.

Par ailleurs, un essai de synthèse directe de la β -phényl- β -alanine optiquement active, à partir de la D(-) phénylglycine 114, a été décrit par LUKES et al. (63), mettant à profit l'homologation de la chaîne carbonée selon la méthode de ARNDT-EISTERT (66). La transposition de WOLFF, deuxième étape de cette réaction, est en effet réputée stéréoconservatrice (67). Dans ce travail, les auteurs, qui utilisaient, pour protéger la fonction amine de l'acide, le groupe phtalyle, concluent à l'impossibilité de la transposition de WOLFF de la diazocétone intermédiaire.

Deux schémas sont possibles pour la synthèse de la N-méthyl-β-phényl-β-alanine, selon que la N-méthylation est réalisée avant ou après l'homologation de la chaîne carbonée :



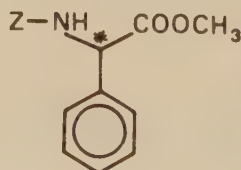


C'est le second qui a été retenu, c'est-à-dire celui procédant par l'intermédiaire de la β -phényl- β -alanine 90, car il permet de contrôler sans difficulté la pureté optique des produits obtenus, par comparaison aux données bibliographiques.

2. SYNTHESE DE LA D(-)N-METHYL- β -PHENYL- β -ALANINE 37

La synthèse de la D(-)N-méthyl- β -phényl- β -alanine 37 à partir de la D(-)phénylglycine a ainsi été conduite selon le schéma suivant (schéma 13).

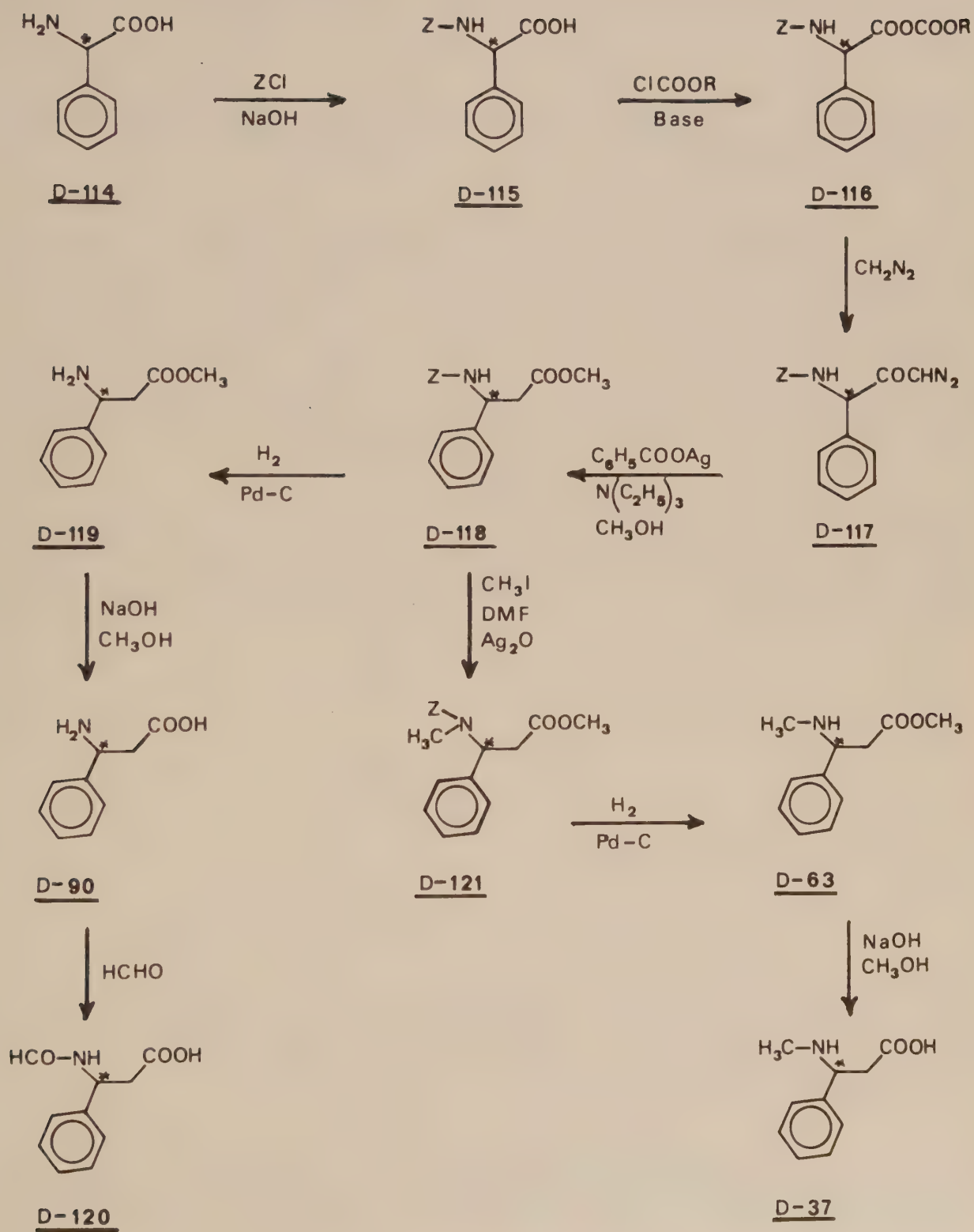
Après protection de la fonction amine de la D(-)phénylglycine 114 par le groupe benzyloxycarbonyle, le produit obtenu 115 est transformé, par action du chlorure d'éthoxycarbonyle en présence de triéthylamine (70), en l'anhydride mixte 116 ($R = -C_2H_5$). Celui-ci, par action du diazométhane, conduit à la diazocétone 117 qui, après purification et cristallisation, présente un pouvoir rotatoire de -221° , qui a été amélioré par recristallisation. Une racémisation partielle se produit donc à ce stade. A ce sujet, ANDERSON et al. (71) ont fait une étude de la racémisation lors de la préparation d'un anhydride mixte, dans le cas de la synthèse peptidique, en fonction des conditions expérimentales, et ont pu déterminer celles qui entraînaient la racémisation la plus faible ; ils préconisent en particulier, pour la préparation de l'anhydride mixte, l'emploi du chlorure d'isobutoxycarbonyle en présence de N-méthylmorpholine. La diazocétone 117, préparée en tenant compte de cette remarque à partir de 116 ($R = -iC_4H_9$), présente alors un pouvoir rotatoire de -270° qui, cette fois, n'est pas sensiblement modifié par recristallisation. Le rendement de la réaction est, de plus, augmenté. Toutefois, lorsque cette synthèse a été menée sur des quantités importantes de matières premières (50g), une racémisation globale de l'ordre de 10% a été observée. De plus, dans un cas comme dans l'autre, à côté de la diazocétone 117, il s'est formé un peu de N-benzyloxycarbonyl-phénylglycinate de méthyle 122, qui résulte de l'action du



122

diazométhane sur la N-benzyloxycarbonyl-phénylglycine 115, ce qui prouve soit que la formation de l'anhydride mixte 116 n'est pas totale, soit qu'il s'hydrolyse partiellement lors de l'élimination par filtration du chlorhydrate de N-méthylmorpholine ou de triéthylamine.

Par action du benzoate d'argent dans le méthanol anhydre en présence de triéthylamine, la diazocétone 117 est transformée, à froid et en phase homogène, en l'ester méthylique 118 de la D(-)N-benzyloxycarbonyl- β -phényl- β -alanine (72). Le clivage du groupe benzyloxycarbonyle par hydrogénolyse, puis la saponification de l'aminoester 119 ainsi obtenu conduisent à la D- β -phényl- β -alanine 90. Le contrôle de la pureté optique de ce β -aminoacide



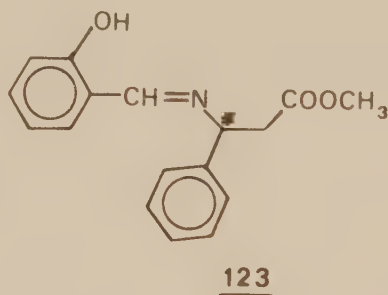
SCHEMA 13

est impossible, car la valeur de son pouvoir rotatoire est trop faible (-7° à $+9^{\circ}$ selon le solvant). C'est pourquoi il a été transformé en son dérivé N-formylé 120, dont le pouvoir rotatoire est de -114° (éthanol), valeur concordante avec celles déjà décrites (61 à 64).

La première partie de cette synthèse est donc parfaitement stéréosélective. Le réarrangement de WOLFF s'est ainsi effectué avec une rétention totale de configuration.

La N-méthylation de 118 a été réalisée par action de l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent, le diméthylformamide étant utilisé comme solvant, d'après la technique de OLSEN (73), qui est une application aux aminoacides N-protégés du "procédé de perméthylation" des peptides décrit par LEDERER et al. (74,75). On note, à côté du dérivé N-méthylé attendu 121, une importante élimination qui conduit à du cinnamate de méthyle. De plus, cette réaction de N-méthylation n'est pas totale. Après une mise au point précise des conditions expérimentales utilisées, la proportion des produits secondaires a pu être diminuée considérablement. La purification du dérivé N-méthylé étant impossible à ce stade, elle a été réalisée à l'étape suivante.

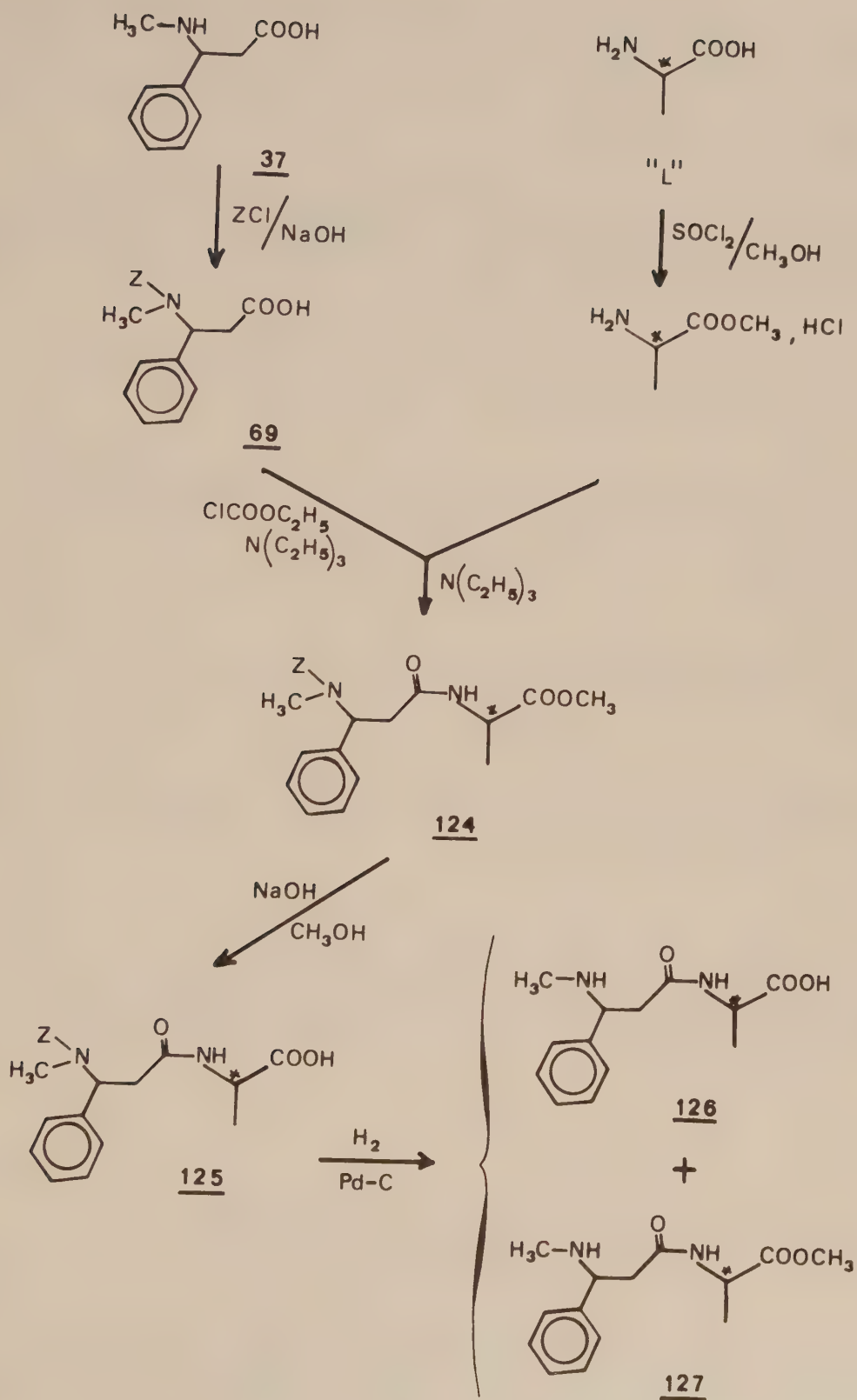
L'hydrogénolyse du groupe protecteur N-benzyloxycarbonyle conduit au mélange des deux aminoesters 119 et 63. La présence d'une fonction amine primaire dans le β -phényl- β -alaninate de méthyle 119 est mise à profit pour séparer ce produit sous forme d'un dérivé N-salicylidène neutre 123 (76). Une simple extraction en milieu acide permet alors d'isoler l'ainoester N-méthylé 63 qui, par saponification, conduit à la D(-)N-méthyl- β -phényl- β -alanine 37.



Le pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D = -47^{\circ}$, méthanol) et le point de fusion de ce β -aminoacide sont nettement supérieurs à ceux décrits pour le même aminoacide, obtenu par dédoublement, par GRAF et BOEDDEKER (61) ($[\alpha]_D = -35,5^{\circ}$, méthanol), ce qui signifie que sa pureté optique est supérieure à celle du produit précédemment décrit par ces auteurs.

On ne peut cependant pas affirmer que la D(-)N-méthyl- β -phényl- β -alanine 37 ainsi obtenue est optiquement pure. Il faut toutefois remarquer que la méthode de N-méthylation utilisée est réputée stéréoconservatrice, et que le produit soumis à cette N-méthylation était optiquement pur.

Une vérification de la pureté optique de 37 a du être effectuée par



SCHEMA 14

R.M.N. On sait en effet que si on couple un produit de pureté optique inconnue à un produit optiquement pur, deux cas sont envisageables :

a) Le produit inconnu est optiquement pur, et celui de couplage l'est également ;

b) Le produit inconnu est un mélange des formes d et l, et le produit de couplage est un mélange de diastéréoisomères. Lorsque le déplacement chimique des signaux correspondant à l'un et à l'autre est différent, on peut apprécier la composition du mélange. La sensibilité de la méthode est de l'ordre de 5% (77 à 79).

Le produit optiquement actif utilisé dans le cas présent a été la L- α -alanine et le schéma réactionnel a été le suivant (schéma 14).

Ces réactions ont été effectuées à la fois sur la N-méthyl- β -phényl- β -alanine racémique et sur celle provenant de la synthèse précédente. Les détails techniques et les constantes des produits sont donnés dans la partie expérimentale.

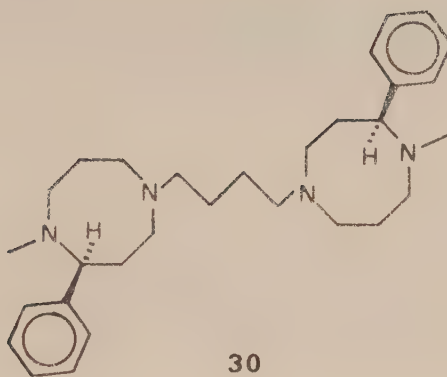
De cette manière, il a été démontré que la pureté optique de la D(-)N-méthyl- β -phényl- β -alanine 37 précédemment préparée est au moins égale à 95%.

Cette synthèse représente ainsi une corrélation beaucoup plus directe que celles effectuées précédemment entre la D(-)phénylglycine, la D- β -phényl- β -alanine et la D(-)N-méthyl- β -phényl- β -alanine ; elle confirme les conclusions des travaux antérieurs.

La nomenclature qui doit être retenue pour définir tout produit comportant un atome de carbone asymétrique est celle proposée par CAHN, INGOLD et PRELOG (80). Ainsi, la configuration absolue du carbone asymétrique de la D(-)phénylglycine (81) est R et les D- β -phényl- β -alanine et D(-)N-méthyl- β -phényl- β -alanine sont respectivement les β -phényl- β -alanine-(S) et N-méthyl- β -phényl- β -alanine-(S).

3. SYNTHÈSE DE LA BISDIHYDRODESOXOHOMALINE OPTIQUEMENT ACTIVE

La synthèse du diastéréoisomère (2S, 2'S) du butylène-5,5' di-(méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane) 30 a été réalisée à partir de la N-méthyl- β -phényl- β -alanine-(S), selon la même séquence réactionnelle que celle qui avait précédemment conduit au mélange de diastéréoisomères à partir du β -aminoacide racémique (vide supra).



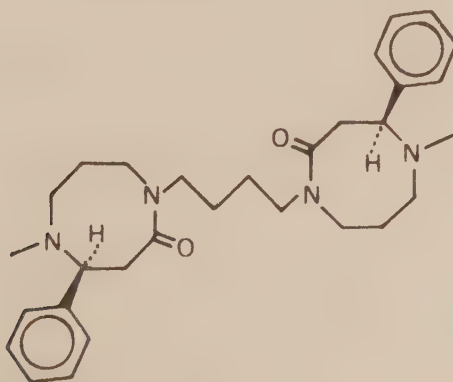
Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse de cette tétramine sont identiques à ceux de la bisdihydrodesoxohomaline d'origine naturelle.

Elle conduit à un dipicrate cristallisé dont les constantes physiques (spectres I.R., pF et $[\alpha]_D$) sont identiques à ceux du dipicrate de bisdihydrodesoxohomaline.

On peut donc attribuer définitivement à celle-ci la structure du butylène-5,5' di-(méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane)-(2S, 2'S) (82).

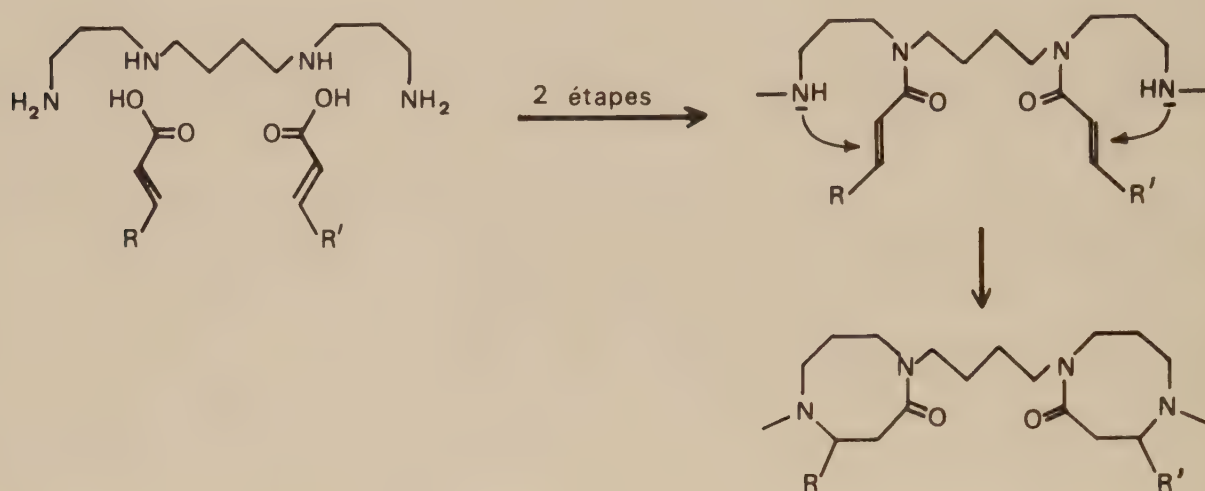
4. STRUCTURE DE L'HOMALINE - HYPOTHESES BIOGENETIQUES

Il résulte des travaux précédents que l'homaline répond à la structure suivante, c'est à dire est le butylène-5,5' di-(méthyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane)-(2S, 2S').



La détermination de cette structure ne règle pas, évidemment, de façon absolue le problème de celles des autres alcaloïdes isolés de l'Homalium pronyense. Il est néanmoins raisonnable de penser qu'ils appartiennent au même type structural bis diaza-1,5 cyclooctane.

Les alcaloïdes isolés de cet Homalium doivent donc dériver biogénétiquement de la condensation de divers acides α - β insaturés aliphatiques ou aromatiques, ou de leurs précurseurs, qui peuvent être les acides aminés correspondants et de la spermine N_1, N_4 -diméthylée, selon le schéma :



Bien que l'homaline, l'hopromine, l'hoprominol et l'hopromalinol constituent un type nouveau d'alcaloïdes, on peut néanmoins les rapprocher d'autres bases dérivant également :

- de la spermine : alcaloïdes du Samanea saman (83) :
pithécolobine et alcaloïdes voisins ;
- ou de la spermidine : . alcaloïdes de l'Oncinotis nitida (84) :
oncinotine et isoconcinotine ;
- . alcaloïdes de l'Oncinotis inandensis (85) :
inandénines A et B ;
- . alcaloïdes des Equisetum (86,87) :
palustrine et palustridine ;
- . alcaloïdes du Lunaria biennis (88) :
lunarine et alcaloïdes apparentés.

Il apparaît donc qu'un groupe alcaloïdique nouveau peut être individualisé : les "Alcaloïdes macrocycliques dérivés de la spermine et de la spermidine" - et qu'il est indispensable de le séparer nettement du groupe des "Alcaloïdes peptidiques" précédemment défini (18). Les caractères chimiques et spectraux de ce dernier sont parfaitement homogènes et ne peuvent s'appliquer, la présence de fonctions amide exceptée, à l'homaline ou aux alcaloïdes voisins.

Au sein de ce nouveau groupe, les alcaloïdes des Homalium présentent un caractère original, en raison de la symétrie plane de leur structure cyclique. Les alcaloïdes présentant une telle symétrie sont assez rares et appartiennent à des types structuraux divers très éloignés de celui des alcaloïdes des Homalium.

0
0 0

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tubes capillaires et corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés, à une concentration voisine de 1% et à une température voisine de 20°, avec le Quick-polarimètre électronique Jouan-Roussel ou avec le polarimètre Perkin-Elmer, type 141 MC, pour la raie D du sodium.

Les spectres U.V. ont été exécutés en solution dans l'éthanol à l'aide du spectromètre Unicam SP 100. Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer, modèle 257.

Les spectres de R.M.N. ont été effectués, en solution dans les solvants appropriés, avec un spectromètre Varian A-60 ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le signal du tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence, et les constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse ont été déterminés à l'aide des spectrographes Atlas CH 4 ou A.E.I MS 9. Ils présentent, sauf mention contraire, le pic moléculaire M^+ et les ions correspondant aux fragmentations attendues.

Les analyses ont été effectuées dans le laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S. à Gif s/Yvette.

Les chromatographies sur couche mince (C.C.M.) ont été exécutées sur Kieselgel-G neutre ou alcalin. Les acides aminés sont révélés par une solution alcoolique de ninhydrine à 0,2%. Dans tous les autres cas, la révélation est obtenue par pulvérisations successives de la plaque avec le réactif de Dragendorff et une solution d'acide sulfurique à 50%. La silice utilisée pour les chromatographies sur colonne est, sauf indication contraire, la SilicAR CC 4, 100-200 Mesh, Mallinckrodt.

L'extraction du milieu réactionnel est généralement effectuée à l'aide d'un solvant organique. La phase organique, séparée par décantation, est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis à l'eau saturée de chlorure de

sodium, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec sous pression réduite. Lorsque l'extraction est effectuée selon cette technique, il n'est fait mention que du solvant utilisé.

Les acides aminés sont libérés à partir de leurs chlorhydrates par fixation sur Amberlite IR 120 en cycle acide puis élution par de l'ammoniaque à 15%.

x

x

x

EXTRACTION ET SEPARATION DES ALCALOÏDES

1) Extraction des alcaloïdes -

15 Kgs de feuilles pulvérisées sont alcalinisées par une solution d'ammoniaque à 40% et épuisées à l'appareil de Soxhlet par de l'éther. La solution organique est ensuite concentrée sous pression réduite et extraite par une solution aqueuse saturée d'acide sulfamique jusqu'à réaction de Mayer négative. La solution aqueuse est additionnée d'un excès d'ammoniaque et les bases libérées sont extraites par de l'éther. On obtient ainsi 75g d'alcaloïdes bruts qui sont chromatographiés sur 2,25 Kgs d'alumine Merck standardisée d'activité II-III. L'éluat est recueilli par fractions de 600cm³.

Solvant	Fractions	Poids	
Ether	1 - 2	1,3g	non alcaloïdique
	3 - 4	8,1g	Hopromine impure
	5 - 12	12,1g	polytache en CCM
Ether, CH ₃ OH 0,5%	13 - 15	1,2g	"
	16 - 26	15,2g	Homaline impure
Ether, CH ₃ OH 1%	27 - 29	1,8	"
	30 - 32	2,9	"
	33 - 34	2,8	Hoprominol impur
	35 - 42	15,1	Hoprominol + Hopromalinol impurs
Ether, CH ₃ OH 5%	43 - 45	1,7	polytache en CCM

2) Purification des alcaloïdes -

a) Hopromine

Les fractions 3-4 sont chromatographiées sur 240g d'alumine.

L'élution par le benzène fournit 2,5g de produits qui sont rechromatographiés sur 100g de silice. L'éluat est recueilli par fractions de 200cm³. 1,4g d'hopromine pure en CCM sont élués par le mélange éther-méthanol 95-5 (fractions 8-20).

b) Homaline

Cet alcaloïde est purifié par cristallisation.

c) Hoprominol

4g sur les 15,1g des fractions 35 à 42 sont chromatographiés sur 140g d'alumine. L'éluat est recueilli par fractions de 300cm³ :

Solvant	Fractions	Poids	C.C.M.
Benzène, éther 5%	1 - 19	0,45g	Hoprominol impur
Ether	20 - 26	0,15g	Hoprominol pur
Ether, méthanol 1%	27 - 30	0,8 g	" "
	31 - 34	0,6 g	Hoprominol + Hopromalinol
Ether, méthanol 2%	35 - 53	1,3 g	" "
Ether, méthanol 5%	54 - 55	0,4 g	" "

d) Hopromalinol

• Acétylation du mélange d'hoprominol et d'hopromalinol :

Les fractions 35 à 53 (1,3g) de la chromatographie précédente, constituées d'un mélange d'hoprominol et d'hopromalinol, sont acétylées par 3cm³ d'anhydride acétique et 3cm³ de pyridine durant une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors dilué par de l'eau glacée, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par de l'éther. Le résidu (1,35g) est chromatographié sur 52g de silice. L'éluat est recueilli par fractions de 100cm³.

Solvant	Fractions	Poids	C.C.M.
Ether, CH ₃ OH 2%	1 - 2	0	Acétyl-hopromalinol Acétyl-hopromalinol + acétyl-hoprominol "
Ether, CH ₃ OH 5%	3 - 4	0,14g	
	5	0,176	
	6 - 10	0,910	
Ether, CH ₃ OH 10%	11	traces	

• Saponification :

0,14g d'acétyl-hopromalinol sont dissous dans 10cm³ de potasse méthanolique à 5%. Après 5 heures de contact à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué par de l'eau et extrait par de l'éther. On obtient ainsi 0,13g d'hopromalinol pur en CCM.

ETUDE DES ALCALOIDES

I° - HOMALINE -

L'homaline cristallise dans l'acétone, F = 134°, $[\alpha]_D = -34^\circ$ (CHCl₃)

Analyse : C₃₀H₄₂O₂N₄ = 490,67

Calc. %	C 73,43	H 8,63	N 11,42	O 6,52
Tr. %	73,39	8,63	11,44	6,81

Spectre I.R. (KBr) : $\nu_{CO} = 1620\text{cm}^{-1}$

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 207\text{nm}$ (log $\epsilon = 4,5$), 258 (3,4).

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : 8 protons entre 1,6 et 1,9ppm ; 6 protons, 1 s, 2N-CH₃ à 2,25ppm ; 18 protons entre 2,30 et 4,15ppm dont 3 1 dd* à 4,00ppm (J = 3,5 ; J' = 11,5) : C₆H₅-CH< 10 protons, 1 s, 2 C₆H₅- à 7,21ppm.

Spectre de masse : pic M⁺• = 490 ; pics à m/e 475 (M-15), 399 (M-91), 259, 159, 146, 132, 91, 84, 70.

Haute résolution m/e 132 = C₉H₁₀N

m/e 159 = C₁₁H₁₃N

* dd = doublet dédoublé.

Chlorhydrate d'homaline

0,15g d'homaline sont dissous dans 5cm³ de méthanol et additionnés d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2. Après élimination de l'excès d'acide, le chlorhydrate d'homaline est cristallisé dans l'alcool absolu puis dans le méthanol.

F > 250°

$[\alpha]_D = +7^\circ$ (CH₃OH)

Spectre de R.M.N. (D₂O) : 6 protons, 1 s, 2N-CH₃ à 2,38ppm.

Analyse : C₃₀H₄₂O₂N₄, 2HCl, 3/2 H₂O

Calc. %	C 61,00	H 8,02	N 9,49	O 9,48	Cl 12,01
Tr. %	61,23	7,77	9,19	8,98	11,69

Bisdihydrodesoxohomaline

A une solution de 0,2g d'homaline dans 25cm³ de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés 0,2g de LiAlH₄. Le mélange est porté à reflux pendant 16 heures puis refroidi et dilué par 2 fois son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'une solution saturée de sulfate de sodium. Le précipité d'alumine est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'éther. La solution organique fournit 0,19g de produits qui sont chromatographiés sur 6g d'alumine standard. L'élution par le benzène laisse 0,15g de produit pur en CCM.

Spectre I.R. (CHCl₃) : disparition de la bande amide.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : 6 protons, 1 s, 2N-CH₃ à 2,21ppm ; dd, C₆H₅-CH < à 3,76ppm (J = 8 ; J' = 4,5Hz) ; 10 protons, 1 s, 2 C₆H₅- à 7,28ppm.

Spectre de masse : pic M⁺ = 462 ; pics à m/e 447 (M-15) ; 328, 259, 243, 231, 217, 203, 186, 174, 160, 146, 134, 117, 98, 91, 84, 70, 58.

Dipicrate de bisdihydrodesoxohomaline

0,13g de bisdihydrodesoxohomaline en solution étherée sont versés dans une solution saturée de 0,13g d'acide picrique dans l'éther. Le précipité de dipicrate est essoré puis cristallisé une fois dans l'éthanol à 95° et une fois dans le méthanol.

F = 137-140°

$[\alpha]_D = +27^\circ$ (acétone).

Analyse : $C_{42}H_{52}O_{14}N_{10} = 920,916$

Calc. %	C 54,77	H 5,70	N 15,21	O 24,32
Tr. %	55,07	5,77	14,87	24,15

1 Acide trans cinnamique

1) Hydrolyse acide de l'homaline

0,24g d'homaline sont dissous dans 20cm³ du mélange acide chlorhydrique concentré-acide acétique-eau (2-1-1) et chauffés une nuit à reflux. Le mélange réactionnel est ensuite extrait par de l'éther. La phase organique fournit 0,04g d'acide trans-cinnamique ; spectres I.R. et de R.M.N. superposables à ceux d'un échantillon de référence.

2) Hydrolyse alcaline de l'homaline

La solution de 0,1g d'homaline dans 4cm³ d'éthanol et 1,5g de soude au tiers est chauffée pendant 4 heures à 180° dans un récipient clos hermétiquement. L'alcool est ensuite évaporé et le résidu dilué à l'eau. Une extraction par de l'éther permet d'éliminer les produits solubles en milieu organique alcalin. Après acidification par addition d'acide chlorhydrique concentré, une deuxième extraction par de l'éther fournit 0,02g d'acide trans-cinnamique, spectre I.R. superposable à celui d'un échantillon de référence et au précédent.

Réaction d'Hofmann sur l'homaline

0,98g d'homaline sont dissous dans 20cm³ de méthanol et additionnés de 1,2cm³ d'iodure de méthyle. Après 80 heures de contact à la température ambiante, le mélange réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est repris par 30cm³ de méthanol et passé sur 20cm³ de résine échangeuse d'ions Amberlite IRA 410 en phase alcaline. La résine est ensuite lavée au méthanol. L'éluat méthanolique est évaporé à sec et le résidu ainsi obtenu présente 2 taches principales en CCM. Il est chromatographié sur 40g de silice 4 minutes. L'éluat est recueilli par fractions de 100cm³.

Solvant	Fractions	Poids	C.C.M.
CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH 1%.	1 - 3	0,040g	Homaline
	4	0,050	Homaline + <u>A</u>
CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH 2%	5 - 7	0,250	<u>A</u>
	7 - 12	0,080	<u>A</u>
	13	0,040	<u>A</u> + <u>B</u>
	14	traces	" <u>B</u>
CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH 20%, NH ₄ OH 1%	15	"	<u>B</u>
	16	"	<u>B</u>
	17 - 18	0,58	<u>B</u>
	19	traces	<u>B</u>

Les fractions 5 à 12 (0,33g) sont constituées par la base méthine A, pure en CCM, et les fractions 17-18 (0,58g) par la base méthine B, pure en CCM. Ni l'une ni l'autre ne cristallisent.

A - Produit de monoHofmann, 13

$$[\alpha]_D = -20^\circ \text{ (CHCl}_3\text{)}$$

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 282\text{nm}$; $\log \epsilon = 4,07$.

Spectre I.R. : $\nu_{\text{CO}} = 1620\text{--}1640\text{cm}^{-1}$ (bande large).

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : 2 s, 3 N-CH₃ à 2,26 et 2,36ppm ; 1 dd, C₆H₅-CH <, à 4,00ppm ($J = 3,5$; $J' = 11,5\text{Hz}$) ; le système AB des 2 protons éthyléniques du système trans-cinnamoyl : 2 d à 7,01 et 7,72ppm ($J = 15\text{Hz}$) ; protons aromatiques entre 7,20 et 7,60ppm.

Spectre de masse : pic $M^{+\bullet} = 504$.

B - Produit de diHofmann (N₁,N₄-tétraméthyl N₂,N₃-dicinnamoylspermine), 2b

$$[\alpha]_D = 0^\circ$$

Spectre U.V. : $\lambda_{\max} = 218, 224 \text{ et } 282\text{nm}$

Spectre I.R. (CHCl₃) : $\nu_{\text{CO}} = 1640\text{cm}^{-1}$
 $\nu_{\text{CH=CH}} = 1590\text{cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : 12 protons, s, 2 N(CH₃)₂ à 2,23ppm ; système AB des protons éthyléniques du système trans-

cinnamoyle : 2 d à 7,00 et 7,72ppm ($J = 15\text{Hz}$) ; protons aromatiques entre 7,25 et 7,65ppm.

Spectre de masse : pic M^{+} = 518.

Le dichlorhydrate de B cristallise dans le méthanol-acétone. $F = 231^{\circ}$.

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 218\text{nm}$ ($\log \epsilon = 4,46$), 224 (4,41) et 282 (4,58).

Analyse : $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_4$, 2 HCl = 591,65.

Calc. %	C 64,96	H 8,18	N 9,47	Cl 11,98
Tr. %	64,65	8,17	9,17	11,82.

3b Mélange de N-(allyl ou propényle) N'-(allyl ou propényle) N,N'-dicinnamoyl putrescine

Une solution de 0,27g de 2b dans 12cm^3 de méthanol est additionnée de $0,5\text{cm}^3$ d'iodure de méthyle. Après une nuit à la température ambiante, le mélange réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est repris par du méthanol et passé sur 5cm^3 d'Amberlite IRA 410 en phase alcaline. La résine est ensuite lavée au méthanol. L'éluat méthanolique est évaporé à sec et l'hydroxyde d'ammonium quaternaire ainsi obtenu est chauffé pendant quelques minutes au bain-marie à 100° , sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice 4 minutes. L'élution par les mélanges benzène- CHCl_3 8-2 puis 1-1 fournit 0,07g du mélange des trois isomères.

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{-CO-N}} = 1640\text{cm}^{-1}$
 $\nu_{\text{-CH=CH}} = 1605\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 1 dd de 4 protons à 1,57ppm ($J = 7$; $J' = 1,5$) : CH_3 du groupe propényle ; 1 d à 4,09ppm ($J = 5$) représentant 1,35 protons : $\text{-CH}_2\text{-N<}$ du groupe allyle ; un d "quadruplé" à 6,13ppm ($J_d = 8$; $J'_q = 1,5$) : =CH-N< du groupe propényle ; système AB des protons éthyléniques du système trans-cinnamoyle : 2 d à 6,82 et 7,72ppm ($J = 15,5$) ; protons aromatiques : m entre 7,20 et 7,70.

Spectre de masse : pic M^{+} = 428.

4 N,N'-dipropyl N,N'-di-(phényl-3')-propionyl putrescine

0,07g du mélange 3b sont dissous dans 10cm^3 d'éthanol absolu et hydrogénés, en présence de 0,06g de charbon palladié à 10%, à température ambiante et sous la pression atmosphérique, pendant une heure. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat, évaporé à sec, fournit 0,07g de 4 qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1635\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 6 protons, $\underline{\text{t}}$, 2CH_2 à $0,88\text{ppm}$ ($J = 7\text{Hz}$) ; 10 protons, $\underline{\text{s}}$, $2\text{C}_6\text{H}_5$ à $7,26\text{ppm}$.

Spectre de masse : pic $\text{M}^{+\bullet} = 436$.

5 N,N'-dipropylputrescine

A partir de 4 (dégradation) :

0,11g de 4 sont dissous dans 15cm^3 d'éthylamine et additionnés de 0,08g de lithium en petits morceaux sous agitation magnétique. Après 5 minutes, la solution devient bleu foncé. L'agitation est maintenue pendant 45 minutes puis le mélange réactionnel est additionné de 1cm^3 de méthanol.

L'excès d'éthylamine est évaporé sous vide, puis le milieu est dilué à l'eau et extrait par de l'éther. La solution étherée, après traitement, laisse un résidu de 0,12g qui est chromatographié sur 3,5g de silice 4 minutes. L'élution par le mélange CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH 79-20-1 fournit 0,012g de 5 pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre de masse : pas de pic moléculaire, mais un pic à $(\text{M}-1)^{+\bullet} = 171$.

Synthèse :

0,2g de dipropionylputrescine 7 sont dissous dans 35cm^3 de tétrahydrofurane et additionnés de 0,3g de LiAlH_4 . Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 16 heures puis refroidi et dilué par 2 fois son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium. Le précipité d'alumine est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec puis repris par de l'éther. La solution organique fournit 0,115g de dipropylputrescine 5 pure en CCM, ayant même R_f et même spectre de masse que celle obtenue par dégradation de l'homaline.

Dipicrate de N,N'-dipropylputrescine

Une solution étherée de 0,012g de 5, provenant de la dégradation de l'homaline, est versée dans une solution étherée de 0,034g d'acide picrique. Le précipité de dipicrate est essoré et cristallisé dans l'éthanol à 95° . $F = 194-195^\circ$.

0,115g de 5, obtenue par synthèse, fournissent, de la même façon, un dipicrate qui est cristallisé trois fois dans l'éthanol à 95° . $F = 196^\circ$.

Le point de fusion de ces deux picrates mélangés n'est pas déprimé. Ils présentent, de plus, des spectres I.R. identiques.

Analyse : $C_{22}H_{30}O_{14}N_8 = 630,52$

Calc. %	C 41,90	H 4,80	N 17,77	O 35,53
Tr. %	41,99	4,79	17,88	35,54

7 N,N'-dipropionylputrescine

0,88g de putrescine 6 sont additionnés de 2,6g d'anhydride propionique et de 5cm³ de méthanol. Le mélange réactionnel est laissé en contact pendant 60 heures à la température ambiante puis évaporé à sec. Le résidu est repris par le mélange $CHCl_3-CH_3OH$ puis évaporé à sec, et ce à plusieurs reprises, afin d'éliminer l'anhydride propionique. Il est ensuite chromatographié sur 60g de silice 4 minutes. L'élution par le chlorure de méthylène contenant 2,5 puis 10% de méthanol fournit 1,21g de 7 qui cristallise dans le méthanol. F = 150°.

Analyse : $C_{10}H_{20}O_2N_2 = 200,28$

Calc. %	C 59,97	H 10,07	N 13,99	O 15,98
Tr. %	60,22	9,93	14,05	16,18

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{CO} = 1630$ et $1535cm^{-1}$
 $\nu_{NH} = 3300cm^{-1}$

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 6 protons : t, 2 $\underline{CH_3}-CH_2-$ à 1,15ppm ($J = 7,5Hz$) ;
 4 protons : q, 2 $-\underline{CH_2}-\underline{CH_3}$ à 2,22ppm ($J = 7,5Hz$) ;
 4 protons : entre 1,35 et 1,75ppm ; 4 protons
 entre 3,00 et 3,50ppm ; 2 protons, 2 $-NH-$ entre
 6,40 et 6,75ppm.

Hydrogénolyse de l'homaline

=====

0,7g d'homaline sont dissous dans 150cm³ de méthanol, acidifiés par 3cm³ d'acide chlorhydrique concentré et hydrogénés, en présence de 1,4g de charbon palladié à 10%, à la température ambiante et sous la pression atmosphérique, pendant 48 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu, repris par de l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène, fournit 0,69g de produits bruts qui sont chromatographiés sur 27,6g de silice. L'élution

* par $CH_2Cl_2-CH_3OH$, 99-1 puis 98-2 fournit 0,145g d'homaline pure,

* par $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$, 95-5 puis 90-10 et 80-20 fournit 0,1g de produit de monoouverture impur de l'homaline,

* par $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-NH}_4\text{OH}$, 79-20-1 fournit 0,115g de ce même produit pur,

* par $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH-NH}_4\text{OH}$, 60-40-15 fournit 0,2g de produit de di-ouverture de l'homaline impur 8.

Produit de monoouverture

Ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1630\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 1 dd à 3,97 ($J = 4$; $J' = 11$) : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH} <$; 10 protons : 2 s à 7,13 et 7,18 : 2 C_6H_5^- .

Spectre de masse : $M^{+} = 492$.

8 N_1, N_4 -diméthyl N_2, N_3 -di(phényl-3' propionyl)-spermine

Ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1630\text{cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 1 s de 6 protons à 2,60, déplacé à 2,20 par deutériation : 2 N-CH_3 ; 1 s de 10 protons à 7,15 : 2 C_6H_5^- .

Spectre de masse : $M^{+} = 494$.

12 N_1, N_4 -tétraméthyl N_2, N_3 -di-(phényl-3' propionyl)-spermine

A partir de 8 :

0,16g de 8 sont dissous dans 16cm^3 de méthanol, additionnés de $1,6\text{cm}^3$ d'une solution aqueuse à 30% de formol et hydrogénés, en présence de 0,16g de charbon palladié à 10%, à la température ambiante et sous la pression atmosphérique, pendant 48 heures (89). Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par du chloroforme et la solution organique est lavée par une solution aqueuse ammoniacale puis par de l'eau. Elle fournit 0,115g de 12 pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1630\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 2 s de 6 protons chacun à 2,18 et 2,23 : 2 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
1 s de 10 protons à 7,23 : 2 C_6H_5^- .

Spectre de masse : $\text{M}^{+} = 522$.

Spectre de R.M.N. du dichlorhydrate (D_2O) : 1 s de 12 protons à 2,88 : 2
 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 1 m de 10 protons entre 7,22 et 7,26 :
2 C_6H_5^- .

A partir de 2b :

0,2g de 2b, en solution dans 20cm^3 d'éthanol absolu, sont hydrogénés, en présence de 0,07g de platine d'Adams, pendant 5 heures, à température ambiante et sous la pression atmosphérique. La quantité théorique d'hydrogène est absorbée. Le catalyseur est éliminé par filtration puis le filtrat est évaporé à sec et fournit 0,2g de 12 qui est purifié par chromatographie sur 8g de silice. L'élution par le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-NH}_4\text{OH}$, 79-20-1 fournit 0,15g de 12 pur en CCM, ayant même Rf en CCM et mêmes spectres I.R., de R.M.N. et de masse que celui obtenu à partir de 8.

Les spectres de R.M.N. de leurs dichlorhydrates sont également identiques.

II° - HOPROMINE -

L'hopromine 14 ne cristallise pas dans les solvants usuels. Un échantillon pour analyse est purifié par sublimation.

$[\alpha]_{\text{D}} = -10^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 3$).

Analyse : $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_2\text{N}_4 = 506,80$

Calc. %	C 71,09	H 11,54	N 11,06
Tr. %	69,88	11,61	11,30

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1620\text{cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 6 protons : 1 s, 2 N- CH_3 à 2,42ppm ; 34 protons aliphatiques entre 0,8 et 2,40ppm ; 18 protons portés par des atomes de carbone en α d'hétéro-atomes ou d'insaturations entre 2,45 et 3,80ppm.

Spectre de masse : pic M^{+} = 506 ; pics à m/e 435 (M-71), 407 (M-99), 281, 253, 181, 168, 154, 153, 140, 126.

Hydrolyse alcaline

=====

Une solution de 0,2g d'hopromine dans 6cm^3 d'éthanol absolu et 2cm^3 de soude au demi est chauffée à 180° pendant 7 heures dans un récipient clos hermétiquement, puis l'alcool est évaporé sous vide. Le résidu est acidifié par addition d'acide chlorhydrique puis extrait par de l'éther. On obtient ainsi 0,065g d'un mélange d'acide décèn-2 oïque 17 et d'acide octèn-2 oïque 18.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} (\text{acide}) = 1705\text{cm}^{-1}$
 $\nu_{\text{CH=CH-}} = 1650\text{cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : COOH à 10ppm ; nombreux signaux dans la zone des protons éthyléniques.

Spectre de masse : pics moléculaires à $(\text{M}_1 + 1)^{+}$ = 171 et $(\text{M}_2 + 1)^{+}$ = 143.

Esters méthyliques

0,06g du mélange d'acides 17 et 18 sont dissous dans $0,5\text{cm}^3$ de méthanol et additionnés d'une solution étherée de diazométhane jusqu'à coloration jaune persistante. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé et fournit 0,065g du mélange d'esters, qui ne sont pas séparés.

Spectre I.R. : $\nu_{\text{CO}} (\text{ester}) = 1720\text{cm}^{-1}$
 $\nu_{\text{CH=CH-}} = 1660\text{cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N. : 2 s à 3,67 et 3,69ppm : les O- CH_3 de chacun des 2 esters ; un d triplé à 6,97ppm ($J = 15$; $J' = 7\text{Hz}$) : $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOCH}_3$; un d triplé à 5,78ppm ($J = 15$; $J'' = 1,5\text{Hz}$) : $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOCH}_3$.

Hydrogénation du mélange d'acides

0,03g du mélange d'acides α - β éthyléniques 17 et 18 en solution dans 5cm³ d'éthanol sont hydrogénés, en présence de 0,015g de charbon palladié à 10%, pendant 5 heures à la température ambiante et sous la pression atmosphérique. Le catalyseur est éliminé par filtration, et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le mélange d'acides 15 et 16 est analysé en chromatographie en phase vapeur sur l'appareil Varian Aerograph 1200.

Colonne : 5 - 1/8 pouce
phase stationnaire : 20% de succinate de diéthylène glycol et 2% d'acide phosphorique sur Firebrick 80-100 Mesh

Températures : colonne : 185°
détecteur : 230°
injecteur : 215°

Gaz : azote
débit : 45 ml/mn.

Les esters sont injectés en solution dans le chloroforme. On observe sur le chromatogramme 2 pics dont les temps de rétention sont de 3,2 (16) et 6 minutes (15).

Réaction d'Hofmann sur l'hopromine

=====

Une solution de 0,6g d'hopromine dans 12cm³ de méthanol est additionnée de 1,5cm³ d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est laissé 80 heures au repos à la température ambiante puis évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est dissous dans du méthanol et passé sur une colonne contenant 10cm³ de résine Amberlite IRA 410 en phase alcaline. La résine est lavée par du méthanol. L'éluat est évaporé et fournit 0,6g de bases méthines qui sont chromatographiées sur 24g de silice. L'élution par le mélange CH₂Cl₂-CH₃OH 8-2 fournit 0,1g de base méthine A' (produit de monoHofmann) et par le mélange CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH 79-20-1, 0,335g de base méthine B' 20 correspondant au diiodométhylate. 20, bien que pur en CCM, ne cristallise pas dans les solvants usuels.

20 Base méthine correspondant au diiodométhylate ou N_1, N_4 -tétraméthyl N_2 -décèn-2 oyl N_3 -octèn-2 oyl spermine

Spectre U.V. (qualitatif) : $\lambda_{\max}$ 216nm ; épaulement à 247nm.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1660\text{cm}^{-1}$
 $\nu_{\text{CH=CH-}} = 1605\text{cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 12 protons : 1 s, 2 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ à 2,20ppm.

Spectre de masse : pic $\text{M}^{+\bullet} = 534$.

21 N_1, N_4 -tétraméthyl N_2 -décanoyl N_3 -octanoyl spermine

0,3g de 20, en solution dans 30cm³ d'éthanol absolu, sont hydrogénés, en présence de 0,15g de charbon palladié à 10%, pendant 3 heures à la température ambiante et sous la pression atmosphérique. La quantité théorique d'hydrogène est absorbée. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat, évaporé à sec sous pression réduite, fournit 0,3g de produit pur en CCM.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1630\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 12 protons : 1 s, 2 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ à 2,20ppm.

Spectre de masse : pic $\text{M}^{+\bullet} = 538$.

22 N_1, N_4 -tétraméthylspermine

A partir de l'homaline :

0,145g de 12 sont dissous dans 20cm³ d'éthylamine et additionnés peu à peu de 0,09g de lithium en petits morceaux, sous agitation magnétique. Après 15 minutes, la solution devient bleu foncé. L'agitation est maintenue pendant encore 45 minutes, puis le milieu réactionnel est additionné de 1cm³ de méthanol. L'éthylamine est partiellement évaporée sous pression réduite puis le résidu est dilué par de l'eau et extrait par du chloroforme. La phase organique est lavée et évaporée. Le produit obtenu (0,09g) est dissous dans l'éther et ajouté à une solution saturée de 0,32g d'acide picrique dans l'éther. Le précipité de tétrapicrate ainsi formé est purifié par trituration dans le méthanol. On obtient ainsi 0,23g de produit pur en CCM, dont 0,18g sont dissous dans du méthanol chlorhydrique. Cette solution est diluée à l'eau et extraite par de l'éther, puis alcalinisée par addition de soude et extraite par du chloroforme. La solution chloroformique fournit 0,035g de la tétramine 22 pure en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 12 protons : 1 s, 2 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ à 2,20ppm.

Spectre de masse : pic M^{+} = 258.

A partir de l'hopromine :

0,25g de 21 sont dissous dans 25cm^3 d'éthylamine et additionnés de 0,15g de lithium de la même façon que précédemment. L'extractum chloroformique obtenu selon le même mode opératoire pèse 0,28g. Il est dissous dans de l'acide chlorhydrique à 10% et cette solution est extraite par de l'éther, ce qui permet d'éliminer les produits non basiques, puis alcalinisée par addition d'ammoniaque et extraite par du chloroforme. La solution organique fournit 0,114g d'un mélange de produits basiques. La solution aqueuse qui en est faite est additionnée de soude et extraite à nouveau par du chloroforme. La solution chloroformique fournit un résidu de 0,08g qui est purifié sous forme de tétrapicrate comme précédemment. On obtient ainsi 0,06g de 22, dont les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont identiques à ceux de la tétramine obtenue par dégradation de l'homaline.

Tétrapicrate de N_1, N_4 -tétraméthylspermine :

. obtenu à partir de 22 provenant de l'homaline et recristallisé dans le méthanol. F = 192-194°.

Analyse : $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_{28}\text{N}_{16}$ = 1174,87

Calc. %	C 38,86	H 3,95	N 19,07	O 38,13
Tr. %	39,30	4,10	19,02	37,58

. obtenu à partir de 22 provenant de l'hopromine et recristallisé dans le méthanol. F = 191-193°. (non déprimé lorsque fait sur le mélange des deux tétrapicrates).

Les spectres I.R. (nujol) de ces 2 tétrapicrates sont identiques.

23 N_1, N_4 -tétraméthyl N_2, N_3 -diacétylspermine

0,03g de 22 sont dissous dans 2cm^3 de méthanol et additionnés de $0,01\text{cm}^3$ d'anhydride acétique. Après 1 heure de repos, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu est repris par de l'eau, alcalinisé par addition d'ammoniaque et extrait par du chloroforme. La solution organique fournit 0,03g de produit pur en CCM.

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν_{CO} = 1630cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 6 protons : 1 s, 2 COCH_3 à 2,10ppm ; 12 protons : 1 s, 2 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ à 2,20ppm.

Spectre de masse : pic M^{+} = 342.

23 fournit un dipicrate qui cristallise dans le méthanol. $F = 164-165^{\circ}$.

Analyse : $C_{30}H_{44}O_{16}N_8 = 772,616$

Calc. %	C 45,00	H 5,54	N 17,49	O 31,97
Tr. %	45,07	5,57	17,49	32,21

Les points de fusion et spectres I.R. de ce dipicrate de 23 sont identiques, que la tétramine 22 provienne de la dégradation de l'homaline ou de celle de l'hopromine.

III° - HOPROMALINOL 24 -

L'hopromalinol 24 ne cristallise pas dans les solvants usuels.

$[\alpha]_D = -17^{\circ}$ ($CHCl_3$; $c = 2,5$).

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : $\nu_{CO} = 1625cm^{-1}$
 $\nu_{H\text{ mobile}} = 3300-3400cm^{-1}$
 $\nu_{C-O} = 1080cm^{-1}$.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 2 s de 3 protons chacun à 2,27ppm et à 2,46ppm :
 2 $\overline{N}-CH_3$; 1 dd, $C_6H_5-CH <$ à 4,01ppm ($J = 3,5$;
 $J' = 11$) ; 5 protons, 1 s, C_6H_5- à 7,30ppm.

Spectre de masse : pic M^{+} = 528 ; pics à m/e 510 (M-18), 413 (M-115), 297, 259, 197, 184, 170, 159, 146, 134, 132, 91, 84, 70.

25 Acétyl-hopromalinol

Ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν_{CO} (amide) = $1635cm^{-1}$
 ν_{CO} (ester) = $1735cm^{-1}$.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 3 protons : 1 s, $COCH_3$ à 2,03ppm ; 3 protons : 1 s, $N-CH_3$ à 2,27ppm ; 3 protons : 1 s, $N-CH_3$ à 2,43ppm ;

5 protons : 1 s, $C_6H_5^-$ à 7,27ppm.

Spectre de masse : pic M^{+} = 570.

Hopromalinone

0,11g d'hopromalinol sont dissous dans 20cm³ d'acétone, puis additionnés, goutte à goutte, sous agitation magnétique, à température ambiante, de 0,2cm³ de réactif de Jones. L'agitation est maintenue pendant 16 heures puis le milieu réactionnel est dilué à l'eau glacée, alcalinisé par addition d'ammoniaque et extrait par de l'éther. La solution organique fournit 0,07g de produits qui sont chromatographiés sur 3g de silice. L'élution par le mélange éther-méthanol 95-5 fournit 0,017g de cétone pure en CCM, mais qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : ν_{CO} (cétone) = 1710cm⁻¹
 ν_{CO} (amide) = 1630cm⁻¹.

Spectre de masse : pic M^{+} = 526.

28 Ethylènedioxy-hopromalinone

0,019g d'hopromalinone sont dissous dans 1,5cm³ d'éthylène-glycol et additionnés de 0,02g d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 heures à 80° sous vide puis dilué à l'eau, alcalinisé par addition d'ammoniaque et extrait par de l'éther. La solution organique fournit 0,015g de produit qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (tel que) : ν_{CO} = 1635cm⁻¹ ; disparition de la bande cétone.

Spectre de masse : pic M^{+} = 570 ; pics à m/e 499 (M-71), 143.

IV° - HOPROMINOL 26 -

L'hoprominol 26 ne cristallise pas dans les solvants usuels. Un échantillon pour analyse est purifié par sublimation.

$[\alpha]_D = -19^\circ$ (CHCl₃ ; c = 2).

Analyse : $C_{30}H_{58}O_3N_4 = 522,80$

Calc. %	C 68,92	H 11,18	N 10,72
Tr. %	67,91	11,23	10,91

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : $\nu_{CO} = 1625cm^{-1}$
 $\nu_{H\text{ mobile}} = 3400cm^{-1}$
 $\nu_{C-O} = 1080cm^{-1}$.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 3 protons : 1 s, $N-CH_3$ à 2,42ppm ; 3 protons : 1 s, $N-CH_3$ à 2,47ppm.

Spectre de masse : pic M^{+} = 522 ; pics à m/e 451 (M-71), 407 (M-115), 297 253, 197, 184, 168, 153, 140, 126-128, 84, 70.

27 Acétyl-hoprominol

0,07g d'hoprominol 26 sont dissous dans 0,7cm³ de pyridine anhydre et additionnés de 0,7cm³ d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est laissé une nuit en contact à température ambiante, puis dilué à l'eau glacée, alcalinisé par addition d'ammoniaque et extrait par de l'éther. La solution organique fournit 0,068g de produit pur en CCM.

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν_{CO} (ester) = $1730cm^{-1}$
 ν_{CO} (amide) = $1620-30cm^{-1}$.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 3 protons : 1 s, $COCH_3$ à 2,00ppm ; 6 protons : 1 s, 2 $N-CH_3$ à 2,40ppm.

Spectre de masse : pic M^{+} = 564.

Hoprominone

L'oxydation de l'hoprominol 26 est conduite de la même façon que celle de l'hopromalinol. 0,1g d'alcaloïde fournissent ainsi 0,08g de produits qui sont chromatographiés sur 3g de silice. L'élution par le mélange éther-méthanol 9-1 fournit 0,026g de cétone pure en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (tel que) : ν_{CO} (amide) = $1630cm^{-1}$
 ν_{CO} (cétone) = $1710cm^{-1}$.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : 6 protons : 1 s, 2 $N-CH_3$ à 2,41ppm.

Spectre de masse : pic M^{+} = 520.

29 Ethylènedioxy-hoprominone

Comme dans le cas de l'hopromalinone, 0,022g d'hoprominone fournissent 0,017g du dérivé éthylènedioxy correspondant, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (tel que) : $\nu_{\text{CO}} = 1625\text{cm}^{-1}$
disparition de la bande cétone.

Spectre de masse : pic $M^{+ \cdot} = 564$; pics à m/e 493 (M-71), 143.

SYNTHESES DE DIAZA - ET TETRAAZACYCLOALCANES

41 N-benzyloxycarbonyl- β -alanine

Le groupe benzyloxycarbonyle est introduit selon la méthode habituelle (90). La N-benzyloxycarbonyl- β -alanine 41 cristallise dans l'acétate d'éthyle-hexane. $F = 105^\circ$ (litt. : $F = 106^\circ$) (91).

Analyse : $C_{11}H_{13}O_4N = 223,22$

Calc. %	C 59,18	H 5,87	O 28,67	N 6,28
Tr. %	58,98	6,10	28,44	6,24

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{CO} = 1690\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : $\underline{CH_2}COOH$: $\underline{t}$ à 2,57ppm ($J = 6,5$) ; $NH-\underline{CH_2}$: $\underline{q}$ à 3,45ppm ($J = 6,5$) ; $\underline{CH_2}-O$: $\underline{s}$ à 5,13ppm ; C_6H_5- : $\underline{s}$ à 7,37ppm ; $COOH$: $\underline{s}$ à 10,55ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 223$.

44 N-méthyl-L-phénylalaninate de méthyle

A $8,5\text{cm}^3$ de méthanol anhydre, refroidis à -15° , sont ajoutés, sous agitation magnétique, $1,95\text{cm}^3$ de $SOCl_2$ puis, par petites portions, 5,4g de chlorhydrate de N-méthyl-L-phénylalanine 43 (92). La mixture est ramenée à la température ambiante puis chauffée au reflux pendant 2 heures. Elle est ensuite évaporée à sec puis reprise trois fois par du méthanol anhydre, en évaporant à sec à chaque fois. Le résidu est dissous dans $8,5\text{cm}^3$ de méthanol anhydre et la solution obtenue, refroidie à -15° , est additionnée de 1cm^3 de $SOCl_2$. Le mélange réactionnel est traité comme précédemment. Le chlorhydrate

de l'ester ainsi obtenu est dissous dans 75cm³ de CH₂Cl₂ anhydre. On fait passer dans cette solution un courant d'ammoniac sec. Le chlorure d'ammonium formé est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec (93). On obtient ainsi 5,05g de 44 pur en CCM.

Spectre I.R. (CHCl₃) : $\nu_{CO} = 1730\text{cm}^{-1}$.

Le chlorhydrate de 44 cristallise dans l'acétone.

$F = 136^\circ$ $[\alpha]_D = +16^\circ$ (CHCl₃).

Analyse : C₁₁H₁₅O₂N, HCl = 229,70

Calc. %	C 57,51	H 7,02	N 6,09	Cl 15,44
Tr. %	57,61	7,15	5,91	15,30

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{CO} = 1760\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (D₂O) : CH₂ : 2 d à 3,37 (J = 7) et 3,38 (J' = 6) ; CH : dd à 4,42 ($\bar{J} = 7$; J' = 6) ; N-CH₃ : s à 2,81 ; O-CH₃ : s à 3,85 ; C₆H₅ : m à 7,40.

Spectre de masse : M⁺ = 193.

45 N-benzyloxycarbonyl-β-alanyl-N-méthyl-L-phénylalaninate de méthyle

Chlorure de N-benzyloxycarbonyl-β-alanyle 42 :

A 2,52g de N-benzyloxycarbonyl-β-alanine 41 en suspension dans 30cm³ d'éther anhydre sont ajoutés, à 0°, sous agitation magnétique, 3,75g de PCl₅. Après 1 heure d'agitation, la mixture est filtrée sur papier et le filtrat évaporé à sec.

Couplage :

Le chlorure ainsi préparé est dissous dans 24cm³ d'éther anhydre et cette solution est ajoutée goutte à goutte en 1 heure sous agitation magnétique et à -40° (bain acétone-carboglance) à une solution de 2,187g de N-méthyl-L-phénylalaninate de méthyle 44 dans 34cm³ d'éther anhydre, contenant 3cm³ de triéthylamine. On laisse revenir à la température ambiante, puis agite encore pendant 2 heures à cette température. Le milieu réactionnel est ensuite lavé par une solution d'HCl N, puis par une solution de NaHCO₃, enfin séché et évaporé à sec. Le résidu (4,4g) est chromatographié sur 160g d'un mélange SilicAR CC 4, 200-320 Mesh Mallinckrodt-celite 2-1. L'élution par CH₂Cl₂ - CH₃OH 99,5-0,5 fournit 3,1g de 45 pur en CCM, qui ne cristallise pas. $[\alpha]_D = -35^\circ$ (CHCl₃).

Analyse : C₂₂H₂₆O₅N₂ = 398,44

Calc. %	C 66,31	H 6,58	O 20,08	N 7,03
Tr. %	65,98	6,35	20,54	7,43

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{NH}} = 3450\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO (ester)}} = 1735\text{cm}^{-1}$;
 $\nu_{\text{CO (uréthane)}} = 1710\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO (amide)}} = 1640\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : N-CH_3 : $\underline{s}$ à 2,77ppm ; O-CH_3 : $\underline{s}$ à 3,73ppm ; O-CH_2 :
 $\underline{s}$ à 5,09ppm ; CH : $\underline{dd}$ à 5,28ppm ; $2 \text{ C}_6\text{H}_5$ - : $2 \underline{s}$ à
 7,22 et 7,37ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 398$.

46 N-benzyloxycarbonyl- β -alanyl-N-méthyl-L-phénylalanine

Une solution de 3,1g de 45 dans 25cm^3 de potasse méthanolique à 5% est laissée une nuit à la température ambiante. Le mélange est alors dilué par de l'eau, acidifié par HCl et extrait par de l'éther. Les phases étherées laissent un résidu de 2,85g qui ne cristallise pas. $[\alpha]_{\text{D}} = -28,5$ (CHCl_3).

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{NH}} = 3450\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO (uréthane)}} = 1710\text{cm}^{-1}$;
 $\nu_{\text{CO (amide)}} = 1640\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : N-CH_3 : $\underline{s}$ à 2,72ppm ; O-CH_2 : $\underline{s}$ à 5,08ppm ;
 $2 \text{ C}_6\text{H}_5$ - : $2 \underline{s}$ à 7,18 et 7,33ppm

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 384$.

47 N-benzyloxycarbonyl- β -alanyl-N-méthyl-phénylalaninate de p-nitrophényle

A 2,4g de 46 dissous dans 31cm^3 d'acétate d'éthyle anhydre sont ajoutés, à 0° , sous agitation magnétique, 0,96g de p-nitrophénol puis 1,28g de dicyclohexylcarbodiimide. L'agitation est maintenue pendant 2 heures à 0° puis l'urée formée est éliminée par filtration. Le filtrat, évaporé à sec, laisse un résidu de 3,2g qui ne cristallise pas et n'est pas purifié plus avant (94).

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{NH}} = 3460\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO (ester)}} = 1770\text{cm}^{-1}$;
 $\nu_{\text{CO (uréthane)}} = 1710\text{cm}^{-1}$.

51 β -alanyl-N-méthyl-L-phénylalaninate de méthyle

0,209g de 45 sont dissous dans 5cm^3 de méthanol, additionnés de $0,06\text{cm}^3$ d'HCl, et hydrogénés en présence de 0,05g de charbon palladié à 10%,

à la température ambiante et sous la pression atmosphérique, pendant 4 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait au chloroforme. La phase chloroformique, lavée, séchée et évaporée, laisse un résidu de 0,12g qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν_{CO} (ester) = 1740cm^{-1} ; ν_{CO} (amide) = 1640cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : NH_2 : $\underline{s}$ à 1,93ppm (disparaît par deutériation) ; $\text{N}-\underline{\text{CH}_3}$: $\underline{s}$ à 2,82ppm ; $\text{O}-\underline{\text{CH}_3}$: $\underline{s}$ à 3,73ppm ; $\underline{\text{CH}}$: $\underline{dd}$ à 5,32ppm ($J = 5,5$; $J' = 10,5$) ; C_6H_5^- : $\underline{s}$ à 7,23ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+} = 264$.

52 Hydrazide de la β -alanyl-N-méthyl-L-phénylalanine

2,9g de 51 sont dissous dans 60cm^3 d'éthanol absolu et additionnés de 6cm^3 d'hydrazine hydratée. Le mélange réactionnel est laissé en contact sous agitation magnétique pendant une nuit, puis dilué par addition de chlorure de méthylène (10 volumes) (95). La solution organique ainsi obtenue, après lavage, fournit un résidu de 1,9g, pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν_{CO} (hydrazide) = 1680cm^{-1} ; ν_{CO} (amide) = 1635cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CD_4O) : $\text{N}-\underline{\text{CH}_3}$: $\underline{s}$ à 2,94ppm ; $\underline{\text{CH}}$: $\underline{dd}$ à 5,35ppm ($J = 6,5$; $J' = 9,5$) ; C_6H_5^- : $\underline{s}$ à 7,23ppm.

49 Méthyl-1 benzyl-2 dioxo-3,7 diaza-1,4 cycloheptane

A partir de l'ester p-nitrophénylique 47 :

3,2g de 47 sont dissous à froid dans 12cm^3 du mélange $\text{HBr}-\text{CH}_3\text{COOH}$ (3-7) puis laissés en contact pendant 45 minutes. La mixture est lavée plusieurs fois, par décantation, par de l'éther anhydre et les dernières traces d'éther sont éliminées par évaporation.

Le résidu de β -alanyl-N-méthyl-phénylalaninate de p-nitrophényle 48 est dissous dans 120cm^3 de diméthylformamide et cette solution est versée goutte à goutte, en 3 h. 30, dans 515cm^3 de pyridine anhydre maintenue à 60° , sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est laissé une nuit à 60° puis est évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'eau, acidifié par HCl puis lavé par de l'éther pour éliminer le p-nitrophénol. La phase aqueuse est neutralisée par de l'ammoniaque puis évaporée à sec. Le résidu est repris par le mélange chloroforme-éthanol absolu (85-15). Les sels minéraux sont éliminés.

par filtration et le filtrat, évaporé à sec, laisse 1,85g de produits qui sont chromatographiés sur 74g de silice. L'élution par le chloroforme-méthanol 98-2 fournit 0,57g de 49 qui cristallise dans l'acétone-hexane.

$$F = 134^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = 0^{\circ} (\text{CHCl}_3).$$

A partir de l'hydrazide 52 :

Une solution de 0,473g de nitrite de sodium dans 3cm³ d'eau est ajoutée, goutte à goutte en 5 minutes, à 0°, sous agitation magnétique, à une solution de 1,8g de 52 dans 68,5cm³ d'HCl 0,2N. L'agitation est maintenue, à la même température, pendant 30 minutes après la fin de l'addition. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par addition de 3 litres d'eau glacée, puis alcalinisé par 8,8g de carbonate acide de sodium et laissé au repos pendant 20 heures à +4°. Après avoir ramené le pH à 5 par addition ménagée d'HCl 2N, on évapore à sec sous vide puis reprend par le mélange chloroforme-éthanol absolu (85-15) et élimine les sels par filtration. Le filtrat, par évaporation, laisse un résidu de 1,7g qui est chromatographié sur 68g de silice. L'élution par le mélange CH₂Cl₂-CH₃OH 99-1 puis 98-2 fournit d'abord environ 0,05g de 59 puis 0,7g de 49, qui cristallise dans l'acétone-hexane.

$$F = 117-9^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = +34^{\circ} (\text{CHCl}_3 ; c = 1,4).$$

A partir de 51 (cyclisation spontanée) :

0,78g de 51 sont abandonnés, tel que, pendant une quinzaine de jours à température ambiante puis le mélange de produits bruts est chromatographié sur 32g de silice. L'élution par le mélange CH₂Cl₂-CH₃OH 99-1 fournit 0,51g de 49, pur en CCM qui cristallise dans l'acétone-hexane.

$$[\alpha]_D = +28^{\circ} (\text{CHCl}_3 ; c = 1).$$

Analyse : C₁₃H₁₆O₂N₂ = 232,27

Calc. %	C 67,22	H 6,94	O 13,78	N 12,06
Tr. %	67,21	6,98	14,03	12,08

Spectre I.R. (CHCl₃) : $\nu_{\text{NH}} = 3400\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1650\text{cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : s à 2,68ppm ; CH : dd à 4,38ppm (J = 5,5 ; J' = 8,5) ; C₆H₅ : s à 7,30ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 232.

40 Méthyl-1 benzyl-2 diaza-1,4 cycloheptane

A une solution de 0,57g de 49 dans 50cm³ de tétrahydrofur anhydre, sont ajoutés 0,5g de LiAlH₄. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures, puis refroidi et dilué par 2 fois son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'eau. Après filtration, le solvant, lavé, séché et évaporé, laisse un résidu (0,46g) pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (CHCl₃) : absence de bande amide.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,51ppm ; C₆H₅- : $\underline{s}$ à 7,20ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 204.

Le dichlorhydrate de 40 cristallise dans l'éthanol absolu. F = 228°

Analyse : C₁₃H₂₀N₂, 2 HCl = 277,236

Calc. %	C 56,32	H 7,99	N 10,11	Cl 25,58
Tr. %	56,62	8,02	9,72	25,56

54 Hydrazide de la N-benzyloxycarbonyl-β-alanyl-N-méthyl-L-phénylalanine

A 4,5g de 45, dissous dans 67,5cm³ d'éthanol absolu, sont ajoutés 5,65cm³ d'hydrazine. Le mélange réactionnel est laissé pendant une nuit à la température ambiante, puis dilué par environ 10 fois son volume de chlorure de méthylène. La phase organique laisse un résidu de 4,5g de 54, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (CHCl₃) : ν_{CO} (uréthane) = 1710cm⁻¹ ; ν_{CO} (hydrazide) = 1685cm⁻¹.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,89ppm ; CH₂-O : $\underline{s}$ à 5,05ppm ; CH : $\underline{dd}$ à 5,32ppm (J = 7 ; J' = 8,5) ; 2 C₆H₅- : 2 $\underline{s}$ à 7,14 et 7,31ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 398.

56 N-benzyloxycarbonyl-β-alanyl-N-méthyl-L-phénylalaninyl-β-alanyl-N-méthyl-L-phénylalaninate de méthyle.

Une solution de 0,344g de NaNO₂ dans 6,4cm³ d'eau est ajoutée,

goutte à goutte en 15 minutes, sous agitation magnétique, à 0°, à une solution de 1,5g de 54 dans 1,5cm³ d'acide acétique et 15cm³ d'HCl 0,5 N. L'azide 55 ainsi préparé est extrait par 30cm³ d'acétate d'éthyle à 0°. La phase organique est lavée à l'eau, deux fois par une solution saturée de NaHCO₃, puis de nouveau à l'eau, séchée et filtrée. Elle est ensuite ajoutée, en 30 minutes, toujours à 0°, à une solution de 1g de 51 dans 11cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est laissé en contact pendant 20 heures à 0°. Il est alors lavé 2 fois par H₂SO₄N, 2 fois par une solution saturée de NaHCO₃ et enfin à l'eau, séché, filtré et évaporé. Le résidu (1,94g) est chromatographié sur 80g de silice. L'élution par CH₂Cl₂-CH₃OH 99,5-0,5 puis 99-1 fournit 1,2g de 56 pur en CCM.

Spectre I.R. (CHCl₃) : ν_{CO} (ester) = 1740cm⁻¹ ; ν_{CO} (uréthane) = 1710cm⁻¹ ;
 ν_{CO} (amide) = 1670cm⁻¹ et 1640cm⁻¹.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : 2 N-CH₃ : 2 s à 2,73 et 2,77ppm ; O-CH₃ : s à 3,70ppm ; CH₂-O : s à 5,07ppm ; 2 C₆H₅ : 2 s à 7,16 et 7,32ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 630.

57 β -alanyl-N-méthyl-L-phénylalanyl- β -alanyl-N-méthyl-L-phénylalaninate de méthyle

0,47g de 56 sont dissous dans 10cm³ de méthanol, acidifiés par 0,094cm³ d'HCl et hydrogénés, en présence de 0,11g de charbon palladié à 10%, à la température ambiante et sous la pression atmosphérique, pendant 4 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat, évaporé à sec, laisse un résidu de 0,37g de chlorhydrate de 57 pur en CCM.

Spectre I.R. (CHCl₃) : ν_{CO} (ester) = 1740cm⁻¹ ; ν_{CO} (amide) = 1640cm⁻¹.

58 Hydrazide de la β -alanyl-N-méthyl-L-phénylalanyl- β -alanyl-N-méthyl-L-phénylalanine

A 0,37g de chlorhydrate de 57 dissous dans 4,5cm³ d'éthanol absolu, sont ajoutés 0,375cm³ d'hydrazine. Le mélange réactionnel est laissé en contact pendant une nuit à température ambiante, puis dilué par environ 10 fois son volume de chlorure de méthylène. La phase organique laisse un résidu de 0,32g de 58 pur en CCM.

Spectre I.R. (CHCl₃) : ν_{CO} (hydrazide) = 1685cm⁻¹ ; ν_{CO} (amide) = 1640cm⁻¹.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : 2 N-CH₃ : 2 s à 2,82 et 2,92ppm ; 2 C₆H₅ : 1 s à 7,22ppm.

59 Diméthyl-1,8 dibenzyl-2,9 tétraoxo-3,7,10,14 tétraaza-1,4,8,11 cyclo-tétradécane.

Une solution de 0,242g de NaNO_2 dans $1,75\text{cm}^3$ d'eau est ajoutée, goutte à goutte, à 0° , sous agitation magnétique, à une solution de 1,738g de 58 dans 35cm^3 d' HCl 0,2 N. L'agitation est maintenue, à la même température, pendant 30 minutes après la fin de l'addition. La mixture est diluée par addition de 1750cm^3 d'eau glacée, puis alcalinisée par 4,38g de NaHCO_3 et laissée au repos pendant 24 heures à 0° . Après avoir ramené le pH à 5 par addition d' HCl 2 N, on évapore à sec sous vide puis reprend par le mélange chloroforme-éthanol absolu (85-15) et filtre. Le filtrat, par évaporation, laisse un résidu de 1,7g qui est chromatographié sur 68g de silice. L'élution par le mélange CH_2Cl_2 -éthanol absolu 98-2 fournit 0,83g de 59 qui cristallise dans l'acétone.

$$F = 199-200^\circ \quad [\alpha]_D = -41^\circ (\text{CHCl}_3).$$

Analyse : $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_4 = 464,55$

Calc. %	C 67,22	H 6,94	O 13,78	N 12,06
Tr. %	67,39	6,84	13,85	12,19

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν_{CO} (amide) = 1675cm^{-1} et 1640cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 2 N-CH_3 : 1 $\underline{s}$ à 2,80ppm ; 2 CH : 1 $\underline{t}$ à 5,28ppm ($J=8$)³ ; 2 NH : pic large à 6,90ppm ; 2 C_6H_5^- : 1 $\underline{s}$ à 7,22ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 464$.

60 Dioxo-1,4 butylène-4',4'' di-(méthyl-1' benzyl-2' diaza-1',4' cycloheptane)
(mélange de diastéréoisomères).

Une solution de 0,152g de chlorure de succinyle dans $1,2\text{cm}^3$ de CH_2Cl_2 - C_6H_6 (1-1) est ajoutée, goutte à goutte en une heure, à température ambiante et sous forte agitation magnétique, à 0,4g de 40, en solution dans $4,5\text{cm}^3$ du même mélange de solvants et additionné de 4cm^3 de soude 0,5 N. Le mélange réactionnel est agité pendant encore une heure puis il est dilué à l'éther et le produit brut de la réaction est extrait par ce solvant. On obtient ainsi un résidu de 0,45g qui, après chromatographie sur 18g de silice 4 minutes, fournit 0,2g d'un produit pur en CCM.

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν_{CO} (amide) = 1630cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 2 N-CH_3 : 2 $\underline{s}$ à 2,36 et 2,42ppm ; 2 C_6H_5^- : 1 $\underline{s}$ à 7,21ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 490$.

61 Butylène-4,4'.di-(méthyl-1 benzyl-2 diaza-1,4 cycloheptane)
(mélange de diastéréoisomères)

A une solution de 0,135g de 60 dans 22cm³ de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés 0,135g de LiAlH₄. Le mélange est porté à reflux pendant une nuit puis refroidi et dilué par deux fois son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'eau. Après filtration, le solvant, lavé, laisse un résidu de 0,125g, pur en CCM.

Spectre I.R. : disparition de la bande amide.

Spectre de R.M.N. : 2 N-CH₃ : 1 s à 2,48ppm ; 2 C₆H₅⁻ : 1 s à 7,20ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 462$.

Le tétrapicrate de 61 cristallise dans l'acétone. F = 225° (dec.)

Analyse : C₃₀H₄₆N₄, 4 C₆H₃O₇N₃ = 1379,13

Calc. %	C 47,03	H 4,24	O 31,74	N 15,87
Tr. %	47,41	4,49	32,18	16,16

63 N-méthyl-β-phényl-β-alaninate de méthyle

6g de 37 préparé selon Rodionov et al. (48) fournissent, par la même technique que celle utilisée pour la préparation de 44 à partir de 43, 5,6g de 63.

Spectre I.R. (CHCl₃) : $\nu_{CO} = 1735\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : NH : s à 1,82ppm (disparaît par deutériation) ;
N-CH₃ : s à 2,25ppm ; CH₂ : d 2,65ppm (J = 6,5) ;
O-CH₃ : s à 3,63ppm ; CH : t à 3,97ppm (J = 6,5) ;
C₆H₅⁻ : s à 7,31ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 193$.

Le chlorhydrate cristallise dans l'éthanol absolu. F = 144-5°.

Analyse : $C_{11}H_{15}O_2N$, HCl = 229,70.

Calc. %	C 57,51	H 7,02	O 13,93	N 6,10	Cl 15,44
Tr. %	57,33	6,83	13,96	6,08	15,64

64 N-benzyloxycarbonyl- β -alanyl-N-méthyl- β -phényl- β -alaninate de méthyle

A partir de 6g de N-benzyloxycarbonyl- β -alanine 41 et de 5,2g de N-méthyl- β -phényl- β -alaninate de méthyle 63, on obtient, par la technique utilisée pour la préparation de 45, 9,4g de produits bruts, qui sont chromatographiés sur 376g de silice. L'élution par $CH_2Cl_2-CH_3OH$, 99-1 fournit 6,9g de 64, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν_{CO} (ester) = $1725cm^{-1}$; ν_{CO} (amide) = $1640cm^{-1}$.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : N- CH_3 : $\underline{s}$ à 2,65ppm ; O- CH_3 : $\underline{s}$ à 3,61ppm ;
 CH_2-O : $\underline{s}$ à 5,08ppm ; CH : $\underline{t}$ à 6,28ppm ($J = 7,5$) ;
 2 $C_6H_5^-$: 2 $\underline{s}$ à 7,28 et 7,31ppm.

Spectre de masse : $M^{+*} = 398$.

65 N-benzyloxycarbonyl- β -alanyl-N-méthyl- β -phényl- β -alanine

5,2g de 64 fournissent par saponification, selon la technique utilisée pour 46, 4,5g de 65 pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν_{CO} (acide) = $1720cm^{-1}$; ν_{CO} (amide) = $1640cm^{-1}$.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : N- CH_3 : $\underline{s}$ à 2,60ppm ; CH_2-O : $\underline{s}$ à 5,08ppm ;
 2 $C_6H_5^-$: 2 $\underline{s}$ à 7,27 et 7,30ppm ; COOH : $\underline{s}$ à 8,05ppm (disparaît par deutériation).

Spectre de masse : $M^{+*} = 384$.

66 N-benzyloxycarbonyl- β -alanyl-N-méthyl- β -phényl- β -alaninate de p-nitrophényle

1,08g de 65 fournissent, par la même technique que celle utilisée pour la préparation de 47 à partir de 46, 1,6g de 66, qui ne cristallise pas et n'est pas purifié plus avant.

Spectre I.R. (film) : ν_{CO} (ester) = $1770cm^{-1}$; ν_{CO} (amide) = $1640cm^{-1}$.

39 Méthyl-1 phényl-2 dioxo-4,8 diaza-1,5 cyclooctane

Il est préparé à partir de 1,63g de 66 comme 49 à partir de 47. On obtient 0,45g de produits bruts qui sont chromatographiés sur 18g de silice. L'élution par $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ 99-1 fournit 0,315g de 39, qui cristallise dans l'acétone. $F = 246-7^\circ$.

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2 = 232,27$

Calc. %	C 67,22	H 6,94	O 13,78	N 12,06
Tr. %	67,15	6,96	13,80	11,99

Spectre I.R. (nujol) : ν_{CO} (amide) = 1650cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : N-CH_3 : s à 2,92ppm ; CH_2 en 3 : d à 3,18ppm ($J = 10$) ; CH en 2 : t à 5,20ppm ($J = 10$) ; C_6H_5 - : m à 7,35ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 232$.

68 β -alanyl-N-méthyl- β -phényl- β -alaninate de méthyle

0,5g de 64, en solution dans 12cm^3 de méthanol, acidifiés par $0,15\text{cm}^3$ d'HCl concentré, sont mis à hydrogéner, pendant 5 heures, sur 0,12g de charbon palladié à 10%, à la température ambiante et sous la pression atmosphérique. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par du chloroforme et cette solution organique est lavée par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Elle fournit 0,32g de 68, pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν_{CO} (ester) = 1740cm^{-1} ; ν_{CO} (amide) = 1640cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : NH_2 : s à 2,08ppm (disparaît par deutériation) ; N-CH_3 : s à 2,71ppm ; O-CH_3 : s à 3,68ppm ; C_6H_5 - : s à 7,32ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 264$.

Le picrate de 68 cristallise dans l'éthanol absolu. $F = 139-140^\circ$.

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{N}_5 = 493,42$

Calc. %	C 48,68	H 4,70	O 32,43	N 14,19
Tr. %	48,53	4,75	32,39	14,01

69 N-benzyloxycarbonyl-N-méthyl-β-phényl-β-alanine

1,42cm³ de chlorure de benzyloxycarbonyle et 2,5cm³ de NaOH 4 N sont ajoutés alternativement, à 0°, sous agitation magnétique, en 20 minutes, à une solution de 1,79g de 37 dans 5cm³ de NaOH 2 N. L'agitation est maintenue pendant encore 15 minutes, puis le mélange réactionnel est lavé à l'éther, acidifié par addition d'HCl cc et enfin extrait par de l'éther. La solution éthérée fournit 2,4g de 69, pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (CHCl₃) : ν_{CO} (acide) = 1720cm⁻¹ ; ν_{CO} (uréthane) = 1690cm⁻¹.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,72ppm ; CH-CH₂ : $\underline{d}$ à 3,00ppm (J = 7) ; CH₂-O : $\underline{s}$ à 5,17 ; CH : $\underline{t}$ à 5,84 (J = 7) ; 2 C₆H₅- : 2 $\underline{s}$ à 7,30 et 7,33ppm ; COOH à 8,88ppm (disparaît par deutériation).

Spectre de masse : M⁺ = 313.

71 N-benzyloxycarbonyl-N-méthyl-β-phényl-β-alaninamide

A une solution de 9,5g de 69 dans 250cm³ de chlorure de méthylène séché sur sulfate de sodium, refroidie à environ -10°, sont additionnés, sous agitation magnétique, 10cm³ de triéthylamine anhydre puis 3cm³ de chlorure d'éthoxycarbonyle. Après 20 minutes à cette température, la solution est saturée d'ammoniac pendant 20 minutes à 0°. Après un repos de 2,5 heures, on ajoute de l'eau et on extrait par le chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par une solution chlorhydrique puis à l'eau. Elle fournit un résidu de 10g qui cristallise dans le mélange chloroforme-éther-éther de pétrole.

Un échantillon pour analyse est recristallisé dans le chloroforme-éther. F = 99°.

Analyse : C₁₈H₂₀O₃N₂ = 312,36

Calc. %	C 69,21	H 6,45	O 15,37	N 8,97
Tr. %	68,98	6,50	15,54	8,86

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,75ppm ; -CH₂-CH < : $\underline{d}$ à 2,94ppm (J = 8) ; -CH₂-CH < : $\underline{t}$ à 5,68ppm (J = 8) ; CH₂-O : $\underline{s}$ à 5,17ppm ; 2 C₆H₅- : 2 $\underline{s}$ à 7,28 et 7,32ppm ; NH₂ : entre 5,5 et 6,3ppm (disparaît par deutériation).

Spectre de masse : M⁺ = 312.

72 N-méthyl-β-phényl-β-alaninamide

4,2g de 71 sont dissous dans 60cm³ de méthanol, additionnés de 1,3cm³ d'HCl concentré et hydrogénés, en présence de 0,6g de charbon palladié à 10% pendant 4 heures à la température ambiante et sous la pression atmosphérique. Le milieu réactionnel est alcalinisé par de l'ammoniaque, filtré, et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'eau et cette solution est acidifiée par addition d'HCl et lavée par du chlorure de méthylène. Elle est ensuite alcalinisée par addition d'ammoniaque et extraite par du chlorure de méthylène. La phase organique fournit 1,6g de 72 qui cristallise dans l'éther. F = 105°.

Analyse : C₁₀H₁₄O N₂ = 178,23

Calc. %	C 67,38	H 7,92	O 8,98	N 15,72
Tr. %	67,47	7,77	8,88	15,70

Spectre I.R. (nujol) : H mobiles à 3100 et 3300cm⁻¹ ; ν_{CO} = 1650 et 1685cm⁻¹.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : NH : s à 1,76 (disparaît par deutériation) ; N-CH₃ : s à 2,28ppm ; CH₂ : 2 d à 2,55ppm (J = 7,5) et 2,53 ppm (J' = 6) ; CH : dd à 3,90ppm (J = 7,5 ; J' = 6) ; NH₂ : entre 5,3 et 6,2ppm (disparaît par deutériation) ; C₆H₅⁻ : s à 7,31ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 178.

33 Méthylamino-3 phényl-3 propylamine

A une solution de 0,48g de 72 dans 50cm³ de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés 0,48g de LiAlH₄. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2,5 heures sous atmosphère d'azote, puis refroidi et dilué par deux fois son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'eau et d'une solution saturée de sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé puis le résidu est repris par du chlorure de méthylène. La phase organique, après lavage, fournit 0,4g de 33 pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : absence de bande amide.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : s à 2,25ppm ; CH₂ en 2 : 2 t dédoublés à 1,82ppm (J' = 7,5 ; J'' = 7) et 1,83ppm (J = 6,5 ; J'' = 7) ; CH₂ en 1 : t à 2,65ppm (J'' = 7) ; CH : dd à 3,57ppm (J = 6,5 ; J' = 7,5) ; C₆H₅⁻ : s à 7,29ppm ; H aminés : s à 2,68ppm (disparaît par deutériation).

Spectre de masse : M⁺ = 164.

Le dichlorhydrate de 33 cristallise dans le méthanol. $F > 250^\circ$.

Analyse : $C_{10}H_{18}N_2Cl_2 = 237,174$

Calc. %	C 50,64	H 7,65	N 11,81	Cl 29,90
Tr. %	50,69	7,48	11,83	30,05

Spectre de R.M.N. : $N-CH_3$: $\underline{s}$ à 2,65ppm ; CH : $\underline{t}$ à 4,40ppm ($J = 7,5$) ; $C_6H_5^-$: $\underline{s}$ à 7,60ppm.

Cyanoéthylation de 33

=====

a) Dans l'isopropanol :

0,13g de 33 en solution dans $0,5cm^3$ d'isopropanol sont additionnés de $0,056cm^3$ d'acrylonitrile. Le mélange réactionnel est laissé pendant 20 heures à température ambiante puis évaporé. Le résidu est repris par du chloroforme puis extrait par de l'eau chlorhydrique. Cette phase aqueuse est ensuite alcalinisée par addition d'ammoniaque et extraite par du chloroforme. La solution organique fournit 0,17g d'un mélange de deux amines.

. Acétylation du mélange d'amines : Ces deux amines, en solution dans $1,7cm^3$ de méthanol anhydre, sont acétylées par addition de $0,17cm^3$ d'anhydride acétique. Après deux heures de contact à la température ambiante, le mélange réactionnel est évaporé puis repris par du chloroforme et de l'eau chlorhydrique. Après décantation, la phase organique est lavée et fournit 0,155g de 75 impur, qui est chromatographié sur 5,2g de silice. L'élution par le mélange $CH_2Cl_2-CH_3OH$ 98-2 fournit 0,106g de 75 pur en CCM.

La phase aqueuse est alcalinisée par addition d'ammoniaque puis extraite par du chloroforme. On obtient ainsi 0,047g de 76, pur en CCM.

b) en présence de potasse aqueuse :

0,3g de 33 en solution dans $1cm^3$ de chlorure de méthylène sont additionnés de $0,12cm^3$ d'acrylonitrile et de 0,1g de potasse en solution dans $1cm^3$ d'eau. Après 15 heures de forte agitation magnétique à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué par de l'eau et du chlorure de méthylène et acidifié par addition d'HCl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est alcalinisée par addition d'ammoniaque puis extraite par du chlorure de méthylène. La solution organique fournit 0,38g d'un mélange de trois amines.

. Acétylation du mélange d'amines : Ce mélange d'amines, en solution dans $3,3cm^3$ de méthanol anhydre, est additionné de $0,33cm^3$ d'anhydride acétique. Après 1,5 heures de contact à température ambiante, le mélange réactionnel est

évaporé puis repris par du chlorure de méthylène et de l'eau chlorhydrique. La phase organique est décantée et fournit 0,3g de 75 brut. La phase aqueuse est alcalinisée par addition d'ammoniaque et extraite par du chlorure de méthylène. La solution organique fournit 0,118g d'un mélange de deux produits qui sont séparés par chromatographie sur 6g de silice. L'élution, par le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ 99-1, fournit 0,04g de 76 pur en CCM puis, par le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ 98-2, 0,025g de 77 pur en CCM.

75 Diacétyl-2,6 phényl-3 cyano-8 diaza-2,6 octane

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CN}} = 2250\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1640\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : $>\text{N-COCH}_3$: s à 2,15ppm ; $\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{I}}{\text{N}}\text{-COCH}_3$: 2 signaux à 2,08 et 2,17ppm ; N-CH_3 : s à 2,71ppm ; CH : t à 5,93ppm ($J = 7,5$) ; C_6H_5 : s à 7,33ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 301$.

76 Dicyano-1,9 méthyl-3 phényl-4 acétyl-7 diaza-3,7 nonane

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CN}} = 2250\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1640\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : COCH_3 : s à 2,02ppm ; N-CH_3 : s à 2,24ppm ; C_6H_5 : m à 7,30ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 312$.

77 Cyano-1 méthyl-3 phényl-4 acétylamino-6 aza-3 hexane

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CN}} = 2250\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1655\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : COCH_3 : s à 1,94ppm ; N-CH_3 : s à 2,23ppm ; C_6H_5 : s à 7,28ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 259$.

78 Salicylamino-1 méthylamino-3 phényl-3 propane

0,22g de 33 en solution dans 10cm³ d'éthanol absolu sont additionnés de 0,3cm³ de salicylaldéhyde. Le mélange réactionnel est laissé en contact pendant 1,5 heures à température ambiante puis est tiré à sec sous vide. Le résidu est repris par du chlorure de méthylène et cette solution organique est extraite par une solution diluée d'HCl. La phase aqueuse acide est ensuite alcalinisée par addition d'ammoniaque et le précipité formé est extrait par du chlorure de méthylène. On obtient ainsi 0,23g de 78, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{NH}} = 3300\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1635\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃-D₂O) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,12ppm ; C₆H₅- : $\underline{s}$ à 7,32ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 268.

74 Dicyano-1,9 méthyl-3 phényl-4 diaza-3,7 nonane

0,115g de 78 en solution dans 1cm³ de chlorure de méthylène sont additionnés de 1cm³ d'eau contenant 0,025g de potasse. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant une nuit à température ambiante puis dilué par de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. Le résidu (0,14g) est chromatographié sur 5,2g de silice. L'élution par le mélange CH₂Cl₂-CH₃OH 98-2 fournit 0,03g de 74 pur en CCM.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CN}} = 2250\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,23ppm ; CH : $\underline{t}$ à 3,70ppm (J = 7,25) ; C₆H₅- : $\underline{s}$ à 7,28ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 270.

Par acétylation, 74 conduit à 76 (vide supra).

79 N-méthyl-N-cyanoéthyl-β-phényl-β-alanine

A 1g de 37 en solution dans 5cm³ d'eau sont ajoutés, à température ambiante, sous agitation magnétique, 0,5cm³ de potasse à 50% puis, en 5 minutes, 0,42cm³ d'acrylonitrile. L'agitation est maintenue pendant 3 heures puis le mélange réactionnel est laissé au repos pendant 18 heures. Il est ensuite acidifié à pH 3 par addition d'HCl 6N, puis évaporé à sec. Le résidu est repris par le mélange chloroforme-éthanol absolu (85-15) et les sels minéraux sont éliminés par filtration. Le filtrat, après évaporation, fournit 1,42g de chlorhydrate de 79 non cristallisé. L'acide aminé libre cristallise dans l'éthanol absolu. F = 88°.

Analyse : C₁₃H₁₆O₂N₂ = 232,27

Calc. %	C 67,22	H 6,94	O 13,78	N 12,06
Tr. %	66,94	6,95	13,91	12,21

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{CN}} = 2250\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1720\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (D₂O) : N-CH₃ : s à 2,72ppm ; CH : t à 4,70 (J = 7,5) ; C₆H₅- : s à 7,53ppm.

Spectre de masse : M⁺• = 232.

80 Acide phényl-3 méthyl-4 amino-7 aza-4 heptanoïque

1g de 79, en solution dans 40cm³ d'éthanol à 50°, acidifié par 2,1cm³ d'HCl, est mis à hydrogéner pendant une nuit sur 0,025g de platine d'Adams, sous la pression atmosphérique et à la température ambiante. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé. Le résidu est repris par de l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque puis lavé par du chloroforme. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à pH 5 par addition de HCl, lavée de nouveau par du chloroforme, et évaporée. Le résidu est repris par le mélange chloroforme-éthanol absolu (85-15), puis les sels minéraux sont éliminés par filtration. Le filtrat, par évaporation, laisse un résidu de 1,1g de dichlorhydrate de 80. Le diaminoacide libre cristallise dans l'éthanol absolu. F = 194-5°.

Analyse : C₁₃H₂₀O₂N₂ = 236,31

Calc. %	C 66,07	H 8,53	O 13,54	N 11,86
Tr. %	65,87	8,49	13,60	11,68

Spectre I.R. (nujol) : absence de la bande ν_{CN} .

Spectre de R.M.N. (D₂O) : N-CH₃ : s à 2,23ppm ; CH : dd à 4,13ppm (J = 7 ; J' = 8,5) ; C₆H₅- : s à 7,40ppm.

Spectre de R.M.N. du dichlorhydrate (D₂O) : N-CH₃ : s à 2,82ppm ; CH : t à 4,87ppm (J = 7,5) ; C₆H₅- : s à 7,66ppm.

Spectre de masse : M⁺• = 236.

81 Méthyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane

A 4,7g de dichlorhydrate de 80 en solution dans 1000cm³ de diméthylformamide anhydre, sont additionnés, à -15°, sous agitation magnétique, 1,24cm³ de pyridine anhydre et 1,46cm³ de chlorure d'éthoxycarbonyle anhydre. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à -15°, puis, après addition de 8,5cm³ de triéthylamine anhydre, pendant encore 30 minutes à -15° et enfin pendant 3 heures à température ambiante. Le diméthylformamide est alors évaporé et le résidu repris par du chloroforme. Cette solution organique est extraite par HCl au 1/10. La phase aqueuse est alcalinisée par de l'ammoniaque glacée et extraite à son tour par du chloroforme. La phase chloroformique laisse un résidu de 1,6g qui est chromatographié sur 64g de silice. L'élution par CH₂Cl₂-CH₃OH 99,5-0,5, 99-1 puis 98-2 fournit 0,45g de 81 qui cristallise dans l'acétone. F = 96°.

1,85g de méthyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane-(2S) sont obtenus, de la même façon, à partir de 10,75g du dichlorhydrate de l'acide phényl-3 méthyl-4 amino-7 aza-4 heptanoïque-(3S). Il cristallise dans l'éther.

$$F = 117-8^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = +10,5 \text{ (CHCl}_3 \text{ ; } c = 2 \text{)}.$$

Analyse : C₁₃H₁₈ON₂ = 218,29

Calc. %	C 71,52	H 8,31	O 7,33	N 12,83
Tr. %	71,50	8,20	7,37	12,93

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{CO} = 1655\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,35ppm ; CH : $\underline{dd}$ à 4,10ppm (J = 4 ; J' = 11,5) ; C₆H₅ : $\underline{s}$ à 7,33ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 218.

31 Méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane

Une solution de 0,34g de 81 dans 26cm³ de tétrahydrofurane anhydre, additionnée de 0,17g de LiAlH₄, est chauffée pendant trois heures à reflux, puis refroidie et diluée par deux fois son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'eau et d'une solution saturée de sulfate de sodium. Après filtration, le filtrat est évaporé et le résidu repris par de l'éther. La solution étherée, lavée, fournit 0,245g de 31, pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (CHCl₃) : absence de bande amide.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,23ppm ; CH : $\underline{t}$ à 3,70ppm (J = 6) ; C₆H₅ : $\underline{s}$ à 7,30ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 204.

Le dipicrate de 31 cristallise dans l'éthanol à 95°. F = 194°.

Le dipicrate de 31 (2S) cristallise dans l'éthanol à 95°. F = 199-200°.

Analyse : $C_{25}H_{26}O_{14}N_8 = 662,522$.

Calc. %	C 45,32	H 3,96	O 33,81	N 16,91
Tr. %	45,54	4,03	33,52	16,74

82 N-méthyl-N-cyanoéthyl-β-phényl-β-alaninate de méthyle

A 0,96g de 79, en solution dans 5cm³ de méthanol anhydre, est ajoutée une solution étherée de diazométhane jusqu'à coloration jaune persistante. Le mélange réactionnel est évaporé et le résidu est chromatographié sur silice. L'élution par CH₂Cl₂ fournit 0,96g d'ester 82, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (CHCl₃) : $\nu_{CN} = 2245\text{cm}^{-1}$; $\nu_{CO} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,25ppm ; O-CH₃ : $\underline{s}$ à 3,68ppm ; CH : $\underline{t}$ à 4,22ppm (J = 7,5) ; C₆H₅⁻ : $\underline{s}$ à 7,37ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 246.

83 Phényl-3 méthyl-4 amino-7 aza-4 heptanoate de méthyle

0,18g du cyanoester 82 en solution dans 8cm³ de méthanol, acidifiés sur 0,4cm³ d'HCl, sont mis à hydrogéner, pendant une nuit, sur 0,0045g de platine d'Adams, sous la pression atmosphérique et à la température ambiante. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par du chloroforme. La solution chloroformique fournit 0,166g de 83, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (CHCl₃) : absence de la bande ν_{CN} ; $\nu_{CO} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : NH₂ : $\underline{s}$ à 1,93ppm (disparaît par deutériation) ; N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,15ppm ; O-CH₃ : $\underline{s}$ à 3,64ppm ; CH : $\underline{t}$ à 4,18ppm (J = 7,5) ; C₆H₅⁻ : $\underline{s}$ à 7,33ppm.

Spectre de masse : (M + 1)⁺ = 251.

Le dipicrate de 83 cristallise dans l'éthanol absolu. $F = 157-9^{\circ}$.

Analyse : $C_{26}H_{28}O_{16}N_8 = 708,55$

Calc. %	C 44,07	H 3,98	O 36,13	N 15,82
Tr. %	44,10	4,13	36,20	15,53

84 Phényl-3 méthyl-4 benzyloxycarbonylamino-7 aza-4 heptanoate de méthyle

A 0,484g de dichlorhydrate de 83, en solution dans 1,5cm³ de chloroforme anhydre, sont ajoutés 0,42cm³ de triéthylamine, à 0°, sous agitation magnétique, puis 0,112cm³ de chlorure de benzyloxycarbonyle et 0,5cm³ de chloroforme. L'agitation est maintenue pendant encore 2 minutes puis le mélange réactionnel est additionné de nouveau de 0,21cm³ de triéthylamine, 0,7cm³ de chloroforme et 0,112cm³ de chlorure de benzyloxycarbonyle. L'agitation est maintenue pendant 10 minutes à 0°, puis pendant 40 minutes à température ambiante. La mixture est enfin diluée par du chloroforme et la solution ainsi obtenue est lavée et fournit un résidu de 0,55g qui est chromatographié sur 22g de silice. L'élution par le mélange CH₂Cl₂-CH₃OH 99-1, fournit 0,3g de 84, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (CHCl₃) : $\nu_{CO} = 1700-1740\text{cm}^{-1}$ (large).

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : $\underline{s}$ à 2,13ppm ; O-CH₃ : $\underline{s}$ à 3,63ppm ; CH : $\underline{t}$ à 4,18ppm ($J = 8$) ; CH₂-O : $\underline{s}$ à 5,17ppm ; 2 C₆H₅ : $\underline{2s}$ à 7,33 et 7,43ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 384$.

85 Acide phényl-3 méthyl-4 benzyloxycarbonylamino-7 aza-4 heptanoïque

1,85g de 84 sont dissous dans 10cm³ de méthanol-lessive de soude (4-1) et le contact est maintenu pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite acidifié à pH 4 par addition d'HCl et évaporé à sec. Le résidu est repris par le mélange chloroforme-éthanol absolu (85-15). Après élimination des sels par filtration, le filtrat, évaporé à sec, laisse 1,76g de chlorhydrate de 85.

L'acide aminé libre 85 cristallise dans l'acétate d'éthyle. $F = 121^{\circ}$.

Analyse : $C_{21}H_{26}O_4N_2 = 370,43$

Calc. %	C 68,09	H 7,07	O 17,28	N 7,56
Tr. %	67,50	7,12	17,01	7,38

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{OH}} = 3260\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1720\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : N-CH_3 : $\underline{s}$ à 2,27ppm ; CH_2 en 2 : 2 $\underline{d}$ à 2,66ppm ($J = 4,5$) et à 2,95ppm ($J' = 12$) ; CH : $\underline{dd}$ à 4,30 ($J = 4,5$; $J' = 12$) ; $\text{CH}_2\text{-O}$: $\underline{s}$ à 5,10ppm ; 2 C_6H_5^- : $\underline{s}$ à 7,35ppm ; COOH : pic large à 9,90ppm (disparaît par deutériation).

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 370$.

88 Phényl-3 méthyl-4 amino-7 aza-4 heptanehydrazide

A 0,072g de 83, en solution dans 5cm³ d'éthanol absolu, sont ajoutés 0,5cm³ d'hydrazine. Le mélange réactionnel est laissé en repos pendant 24 heures à température ambiante puis évaporé à sec. Le résidu (0,072g) ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1660\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CD_4O) : N-CH_3 : $\underline{s}$ à 2,15ppm ; CH : $\underline{m}$ à 4,12ppm ; C_6H_5^- : $\underline{s}$ à 7,31ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 250$.

92 N-éthoxycarbonyl-N-cyanoéthyl-β-phényl-β-alanine

A une solution de 1g de N-cyanoéthyl-β-phényl-β-alanine 91 (53) dans 2,3cm³ de NaOH 2 N sont ajoutés, à 0°, sous agitation magnétique, alternativement, en 45 minutes, 0,44cm³ de chlorure d'éthoxycarbonyle et 2,3cm³ de NaOH 2 N et ce, de telle manière que le pH du mélange réactionnel reste toujours alcalin. L'agitation est maintenue pendant encore 15 minutes. Après 2 lavages à l'éther, la solution aqueuse est acidifiée à pH 1 par HCl 6 N et extraite par du chloroforme. La phase chloroformique fournit 0,91g de 92, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1700\text{cm}^{-1}$ (large) ; $\nu_{\text{CN}} = 2250\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 : $\underline{t}$ à 1,26ppm ($J = 7$) ; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$: $\underline{q}$ à 4,17ppm ($J = 7$) ; $\text{CH}_2\text{-COOH}$: $\underline{d}$ à 3,03ppm ($J = 7,5$) ; CH : $\underline{t}$ à 5,65ppm ($J = 7,5$) ; C_6H_5^- : $\underline{s}$ à 7,32ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 290$

93 N-éthoxycarbonyl-N-cyanoéthyl-β-phényl-β-alaninate de méthyle

L'estérification de 0,64g de 92 par le diazométhane est menée d'une façon identique à celle qui a conduit de 79 à 82. Elle fournit 0,65g de 93, pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CN}} = 2250\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{ester}) = 1740\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{uréthane}) = 1695\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 : t à 1,30ppm ($J = 7$) ; CH-CH_2 : d à 3,04ppm ($J' = 8$) ; O-CH_3 : s à 3,68ppm ; O-CH_2 : q à 4,24ppm ($J = 7$) ; CH : t à 5,68ppm ($J' = 8$) ; C_6H_5 : s à 7,34ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+*} = 304$.

94 Phényl-3 éthoxycarbonyl-4 amino-7 aza-4 heptanoate de méthyle

Par hydrogénation catalytique sur platine d'Adams, 0,61g de 93 fournissent 0,51g de 94 pur en CCM, selon la même technique que celle qui a permis de préparer 83 à partir de 82. 94 ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CO}} (\text{ester}) = 1740\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{uréthane}) = 1695\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$: t à 1,27ppm ($J = 7$) ; NH_2 : s à 1,34ppm (disparaît par deutériation) ; CH_2 en 2 : d à 3,08ppm ($J' = 7,5$) ; OCH_3 : s à 3,67ppm ; OCH_2 : q à 4,20ppm ($J = 7$) ; CH : t à 5,67ppm ($J' = 7,5$) ; C_6H_5 : s à 7,31ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+*} = 308$.

95 Phényl-3 éthoxycarbonyl-4 amino-7 aza-4 heptanehydrazide

A 0,48g de 94, dissous dans 10cm^3 d'éthanol absolu, sont ajoutés 2cm^3 d'hydrazine hydratée. Le mélange réactionnel est laissé pendant une nuit à température ambiante puis évaporé. Le résidu est repris par du chloroforme et cette solution est lavée par de l'eau ammoniacale puis par de l'eau. La phase organique fournit 0,45g de l'hydrazide 95 pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CO}} = 1690\text{cm}^{-1}$ (bande large).

97 Ethoxycarbonyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane

a) Méthode à l'azide

Une solution de 0,101g de nitrite de sodium dans 1cm³ d'eau est ajoutée, goutte à goutte, à 0°, sous agitation magnétique, à une solution de 0,45g de l'hydrazide 95 dans 14,6cm³ d'HCl 0,2N. L'agitation est maintenue, à la même température, pendant 30 minutes après la fin de l'addition. La mixture est ensuite diluée par addition de 750cm³ d'eau glacée, puis alcalinisée par addition de 2,25g de carbonate acide de sodium et laissée au repos pendant 40 heures à 4°. Après avoir ramené le pH à 5 par addition d'HCl 2N, on évapore à sec sous vide puis reprend par le mélange chloroforme-éthanol absolu 85-15 et filtre. Le filtrat, par évaporation, laisse un résidu de 0,39g qui est chromatographié sur 10g de silice. L'élution par le mélange CH₂Cl₂-CH₃OH 99-1 puis 98-2 fournit 0,35g de 97, qui cristallise dans l'éther-éther de pétrole.

b) Méthode à l'anhydride mixte

• A partir de l'acide-amino 98 :

A une solution de 1,35g de 98 dans 115cm³ de diméthylformamide anhydre et 380cm³ de tétrahydrofur anhydre, refroidie à -15°, sont ajoutés, sous agitation magnétique, 2g de chlorure de pyridinium puis 4,4cm³ d'une solution de chlorure d'éthoxycarbonyle à 10% dans le tétrahydrofur. L'agitation est maintenue pendant encore 30 minutes à -15° puis, après addition de 1,28cm³ de triéthylamine, pendant 15 minutes à -15° et enfin pendant 2 heures à température ambiante. Le précipité de chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par filtration et le filtrat, évaporé, est repris par du chloroforme. La solution chloroformique est lavée par HCl au 1/10, à l'eau, puis par de l'ammoniac au 1/4 et enfin à l'eau. Elle laisse un résidu de 1,1g qui est chromatographié sur 44g de silice. L'élution par CH₂Cl₂-CH₃OH 99,5-0,5 puis 99-1 fournit 0,59g de 97, qui cristallise dans l'éther-éther de pétrole.

• A partir du chlorhydrate de l'acide-amino 98 :

A 3,88g de chlorhydrate de 98 en solution dans 1,36 litres de diméthylformamide anhydre, sont additionnés, à -15°, sous agitation magnétique, 0,97cm³ de pyridine anhydre et 1,12cm³ de chlorure d'éthoxycarbonyle anhydre. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à -15° puis, après addition de 6,5cm³ de triéthylamine anhydre, pendant encore 30 minutes à -15° et enfin pendant 3 heures à température ambiante. Le diméthylformamide est alors évaporé et le résidu repris par du chlorure de méthylène. La solution organique ainsi obtenue est lavée successivement par de l'eau chlorhydrique, de l'eau, de l'eau ammoniacale et de l'eau. Elle fournit un résidu de 2,68g qui est chromatographié sur 110g de silice. L'élution par le mélange CH₂Cl₂-CH₃OH 99,5-0,5 permet d'obtenir 1,08g de 97, qui cristallise dans l'éther-éther de pétrole. F = 119-120°.

Analyse : C₁₅H₂₀O₃N₂ = 276,33

Calc. %	C 65,19	H 7,30	O 17,37	N 10,14
Tr. %	65,17	7,42	17,24	10,19

Spectre I.R. (nujol) : ν_{CO} (uréthane) = 1680cm^{-1} ; ν_{CO} (amide) = 1650cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 : t à 1,27ppm ($J=7$) ; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$: q à 4,20ppm ($J=7$) ; C_6H_5 : s à 7,30ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 276$.

98 Acide phényl-3 éthoxycarbonyl-4 amino-7 aza-4 heptanoïque

0,82g de 92 en solution dans 30cm^3 d'éthanol à 50° , sont mis à hydrogéner en présence de 0,02g de platine d'Adams et de $1,4\text{cm}^3$ d'HCl sous la pression atmosphérique et à la température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite filtré, évaporé, repris à l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque, lavé par du chloroforme puis enfin acidifié à pH 4-5 par HCl et évaporé. Le résidu est repris par le mélange chloroforme-éthanol absolu (85-15). Après filtration et évaporation à sec du filtrat, on obtient 0,50g de chlorhydrate de 98. L'acide ω -aminé libre cristallise dans l'éthanol absolu. $F = 180^\circ$.

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2 = 294,34$

Calc. %	C 61,20	H 7,53	O 21,74	N 9,52
Tr. %	61,05	7,53	21,47	9,41

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{CO}} = 1700\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (D_2O) : CH_3 : t à 1,27ppm ($J=7$) ; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$: q à 4,17ppm ($J=7$) ; CH_2 en 7 : t à 2,83ppm ($J=7$) ; CH_2 en 2 : d à 2,93ppm ($J=7,5$) ; CH_2 en 5 : t à 3,28ppm ($J=7$) ; CH en 3 : t à 5,57ppm ($J=7,5$) ; C_6H_5 : s à 7,40ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 294$.

Réduction de 97 =====

A une solution de 0,85g de 97 dans 85cm^3 de dioxanne anhydre sont ajoutés 0,85g de LiAlH_4 . Le mélange est chauffé à reflux pendant 30 minutes sous azote, puis refroidi et dilué par deux fois son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'eau et d'une solution saturée de sulfate de sodium. Après filtration, le filtrat est évaporé et le résidu repris par de l'éther. La solution étherée, lavée, fournit 0,56g d'un mélange de deux amines, 31 et 99, qui sont séparées grossièrement par chromatographie sur 33g d'alumine standard. L'élution, par le mélange benzène-hexane 1-1, fournit 0,17g de 99, puis par le mélange benzène- CH_2Cl_2 , 0,2g de 31. Ni 99 ni 31 ne cristallisent dans les solvants usuels.

31 (vide-supra)

99 Méthyl-1 phényl-4 diaza-1,5 cyclooctane

Spectre I.R. (film) : disparition de la bande amide.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : N-CH_3 : s à 2,36ppm ; CH : dd à 3,85 ($J = 5,5$; $J' = 8,5$) ; C_6H_5^- : s à 7,24ppm.

Spectre de masse : $M^{+ \cdot} = 204$.

101 Méthyl-1 phényl-2 éthoxycarbonyl-5 diaza-1,5 cyclooctane

A une solution de 0,133g de 31 dans 2,6cm³ du mélange benzène- CH_2Cl_2 1-1, refroidie à 0°, sont ajoutés 1,3cm³ de soude 0,5N, puis, sous forte agitation magnétique, alternativement 0,07cm³ de chlorure d'éthoxycarbonyle et 1,3cm³ de soude 0,5N, et ce en 30 minutes, le pH du milieu réactionnel restant toujours alcalin. Après la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant 15 minutes à 0° puis pendant 30 minutes à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite dilué à l'éther et à l'eau. La phase étherée est décantée et fournit 0,18g de 101, pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CO}} = 1700\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$: t à 1,25ppm ($J = 7$) ; N-CH_3 : s à 2,22ppm ; $\text{CH}_3\text{-CH}_2$: q à 4,12 ($J = 7$) ; C_6H_5^- : s à 7,17ppm.

Spectre de masse : $M^{+ \cdot} = 276$.

102 Ethoxycarbonyl-1 phényl-2 méthyl-5 diaza-1,5 cyclooctane

102 est préparé à partir de 99 selon la même technique que 101 à partir de 31.

102 ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CO}} = 1695\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : N-CH_3 : s à 2,47ppm ; C_6H_5^- : s à 7,27ppm.

Spectre de masse : $M^{+ \cdot} = 276$.

100 Diméthyl-1,5 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane

- A partir de 102 :

A une solution de 0,159g de 102 dans 16cm³ de dioxanne anhydre sont ajoutés 0,16g de LiAlH₄. Le mélange est chauffé au reflux pendant 40 minutes sous azote, puis refroidi et dilué par deux fois son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'eau et d'une solution saturée de sulfate de sodium. Après filtration, le filtrat est évaporé et le résidu repris par de l'éther. La solution éthérée, lavée, fournit 0,115g de 100 pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

- A partir de 101 :

Selon la même technique, 0,054g de 101 fournissent 0,041g de 100 pur en CCM.

Spectre I.R. (film) : absence de bande amide.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : N-CH₃ : 2 s à 2,20 et 2,40ppm ; CH : dd à 4,22ppm (J = 5 ; J' = 8) ; C₆H₅- : s à 7,20ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 218.

Le dipicrate de 100 cristallise dans le méthanol. F = 202°.

Analyse : C₂₆H₂₈O₁₄N₈ = 676,548

Calc. %	C 46,15	H 4,17	O 33,11	N 16,57
Tr. %	46,35	4,34	32,98	16,58

104 Dioxo-1,4 butylène-5',5'' di-(méthyl-1' phényl-2' diaza-1',5' cyclooctane)

a) Mélange de diastéréoisomères

0,262g de 31 racémique sont dissous dans 3cm³ d'un mélange CH₂Cl₂-C₆H₆ 1-1, puis additionnés de 2,6cm³ de soude aqueuse 0,5N, sous forte agitation magnétique. A ce milieu réactionnel est ajouté en 75 minutes, à la température ambiante, 0,073cm³ de chlorure de succinyle en solution dans 0,6cm³ du mélange de solvants précédent. Le mélange réactionnel est ensuite dilué à

l'éther et à l'eau. La phase étherée, décantée, fournit un résidu de 0,3g qui est chromatographié sur 12g de silice. L'élution par les mélanges $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ 99-1 puis 98-2 fournit 0,175g de 104 pur en CCM.

b) Isomère (2'S,2"S) :

Préparé, selon la même technique, à partir de l'isomère (2S) de 31, il cristallise dans l'éther-éther de pétrole.

$$F = 90-92^\circ$$

$$[\alpha]_D = +11^\circ \quad (\text{CHCl}_3 ; c = 1,3)$$

Analyse : $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_4 = 490,67$

Calc. %	C 73,43	H 8,63	O 6,52	N 11,42
Tr. %	73,40	8,52	6,74	11,27

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{CO}} = 1630\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 2 N-CH_3 : $\underline{s}$ à 2,23ppm ; 2 CH_2 du pont butylène : $\underline{s}$ à 2,70ppm ; 2 C_6H_5 : 2 $\underline{s}$ à 7,18 et 7,22ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^+ = 490$.

30 Butylène-5,5' di-(méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane)

a) Mélange de diastéréoisomères :

Une solution de 0,12g de 104 (mélange de diastéréoisomères) dans 20cm^3 de tétrahydrofurane, additionnée de 0,12g de LiAlH_4 , est chauffée au reflux pendant une nuit. L'extraction, effectuée selon la technique habituelle (cf préparation de 31), conduit à un résidu de 0,104g (30) dont le Rf en CCM, les spectres IR et de RMN, sont identiques à ceux de la bis-dihydrodesoxohomaline.

b) Isomère (2S, 2'S) :

Selon la même technique, 0,2g de 104 (2'S,2"S) conduisent à 0,177g de 30 (2S, 2'S) qui ne cristallise pas dans les solvants usuels, et dont les spectres sont identiques à ceux du mélange de diastéréoisomères.

L'isomère (2S, 2'S) de 30 fournit un dipicrate qui cristallise dans le méthanol.

$$F = 137-140^\circ$$

$$[\alpha]_D = +26^\circ \quad (\text{acétone} ; c = 1).$$

Analyse : $C_{42}H_{52}O_{14}N_{10} = 920,916$

Calc. %	C 54,77	H 5,70	O 24,32	N 15,21
Tr. %	54,78	5,74	24,30	15,31

Ces valeurs sont identiques à celles fournies par le dipicrate de bisdihydrodesoxohomaline. Le point de fusion n'est pas déprimé par mélange de ces deux produits.

106 Diphényl-3,11 diméthyl-4,12 oxo-9 cyano-14 triaza-4,8,12 tétradécanoate de méthyle

A la solution de 2,05g de 79 dans 33cm^3 de diméthylformamide anhydre, refroidie à -10° , sont ajoutés, sous agitation magnétique, $1,24\text{cm}^3$ de triéthylamine anhydre, puis $4,22\text{cm}^3$ de la solution chlorure d'éthoxycarbonyle-diméthylformamide (1-4). L'agitation est maintenue à -10° pendant 30 minutes, puis 2,21g de 83 en solution dans 22cm^3 de diméthylformamide anhydre sont ajoutés au mélange réactionnel. La mixture est agitée pendant encore 30 minutes à -10° puis 1 heure à 0° et enfin 1 h. 30 à température ambiante. Elle est ensuite diluée par environ 10 fois son volume d'eau, acidifiée à pH 2-3 par addition d'HCl et lavée par du chloroforme. La phase aqueuse est alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite par du chloroforme. La phase chloroformique fournit un résidu de 3,6g qui est chromatographié sur 144g de silice. L'élution par $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ 98-2 puis 95-5 fournit 1,6g de 106 pur en CCM.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{NH}} = 3380\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CN}} = 2250\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{ester}) = 1740\text{cm}^{-1}$;
 $\nu_{\text{CO}} (\text{amide}) = 1660\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 2 N-CH_3 : 2 $\underline{s}$ à 2,08 et 2,25ppm ; O-CH_3 : $\underline{s}$ à 3,65ppm ; 2 C_6H_5^- : $\underline{s}$ à 7,32ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 464$.

Le dipicrate de 106 cristallise dans l'éthanol absolu.

Analyse : $C_{39}H_{42}O_{17}N_{10} = 922,806$

Calc. %	C 50,76	H 4,59	O 29,48	N 15,17
Tr. %	50,17	4,69	29,64	15,12

107 Diphényl-3,11 diméthyl-4,12 oxo-9 amino-15 triaza-4,8,12 pentadécanoate de méthyle

1,8g de 106, en solution dans 36cm^3 de méthanol, acidifiés par

1,8cm³ d'HCl, sont mis à hydrogéner, pendant une nuit, sur 0,036g de platine d'Adams, sous la pression atmosphérique et à la température ambiante. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé. Le résidu est repris par de l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par du chloroforme. La phase chloroformique fournit 1,7g de 107, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (film) : ν_{CO} (ester) = 1740cm⁻¹ ; ν_{CO} (amide) = 1660cm⁻¹.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : NH₂ : s à 1,82ppm (disparaît par deutériation) ;
 2 N-CH₃ : 2 s à 2,10 et 2,17ppm ; O-CH₃ : s à 3,63ppm ; 2 C₆H₅⁻ : s à 7,27ppm.

Spectre de masse : M⁺ = 468.

Le tripicrate de 107 cristallise dans l'éthanol absolu.

Analyse : C₄₅H₄₉O₂₄N₁₃ = 1155,946

Calc. %	C 46,76	H 4,26	O 33,22	N 15,76
Tr. %	45,94	4,38	32,40	14,90

108 Acide diphenyl-3,11 diméthyl-4,12 oxo-9 amino-15 triaza-4,8,12 penta-décanoïque

1,7g de 107 sont saponifiés par 36cm³ du mélange méthanol-lessive de soude (4-1), selon la technique habituelle (voir la préparation de 85). Le résidu obtenu (1,45g) ne cristallise pas.

Spectre I.R. (nujol) : ν_{CO} = 1650cm⁻¹.

Spectre de R.M.N. (D₂O) : 2 N-CH₃ : 2 s à 2,03 et 2,08ppm ; 2 C₆H₅⁻ : 2 s à 7,24 et 7,29ppm.

Spectre de R.M.N. du trichlorhydrate (D₂O) : 2 N-CH₃ : 2 s à 2,63 et 2,88ppm ;
 2 C₆H₅⁻ : s à 7,55ppm.

Spectre de masse : pas de pic M⁺ ; pic à m/e 436 (M-18).

109 Diméthyl-1,9 diphenyl-2,10 dioxo-4,12 tétraaza-1,5,9,13 cyclohexadécane

108 est cyclisé selon la technique utilisée pour la préparation de 81. 1,73g de trichlorhydrate de 108 fournissent 1,3g de produits bruts qui sont chromatographiés sur 52g de silice. L'élution par CH₂Cl₂-CH₃OH 99-1 puis 98-2 fournit 0,23g de 109 pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (CHCl₃) : ν_{CO} = 1660cm⁻¹.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 2 N-CH_3 : 2 s à 2,07 et 2,13ppm ; 2 CH : dd à 4,07ppm ($J = 3$; $J' = 12$) ; 2 C_6H_5^- : m à 7,30ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 436$.

Le dipicrate de 109 cristallise dans l'éthanol absolu.

Analyse : $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_{16}\text{N}_{10} = 894,796$

Calc. %	C 51,00	H 4,73	O 28,61	N 15,66
Tr. %	50,05	4,67	28,49	15,38

110 Diméthyl-1,9 diphényl-2,10 tétraaza-1,5,9,13 cyclohexadécane

Une solution de 0,53g de 109 dans 45cm^3 de dioxanne est portée à reflux sous azote pendant une heure en présence de 0,45g de LiAlH_4 . L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'eau. Après filtration, le filtrat est évaporé et le résidu repris par du chloroforme. La phase chloroformique fournit 0,46g de produits bruts qui sont chromatographiés sur 18,4g de silice hydratée à 20%. L'élution par $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ 80-20 puis par $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ -ammoniaque 79-20-1 fournit 0,2g de 110 pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Spectre I.R. (CHCl_3) : absence de bande amide.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 2 N-CH_3 : s à 2,13ppm ; 2 NH : s à 3,25ppm (disparaît par deutériation) ; 2 CH : dd à 3,84ppm ($J = 5$; $J' = 9,5$) ; 2 C_6H_5^- : s à 7,28ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 408$.

Le dipicrate de 110 cristallise dans l'éthanol absolu.

Analyse : $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_{14}\text{N}_{10} = 866,828$

Calc. %	C 52,64	H 5,35	O 25,84	N 16,16
Tr. %	52,52	5,34	25,84	16,12

112 Diméthyl-1,9 diphényl-2,10 oxo-4 tétraaza-1,5,9,13 cyclohexadécane

Une solution de 0,06g de 109 dans 10cm^3 de tétrahydrofuranne est portée à reflux pendant 7 heures en présence de 0,06g de LiAlH_4 . Le produit de la réaction est traité selon la technique habituelle (voir la préparation de 110). Le résidu obtenu (0,04g) présente deux taches principales en CCM. Il est chromatographié sur 1,6g de silice hydratée à 10%. Le produit le moins

polaire 112 (0,01g) est élué par le chloroforme-méthanol 99-1, 98-2, 95-5 puis 90-10.

Spectre I.R. (CHCl_3) : $\nu_{\text{CO}} = 1660\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 2 N-CH_3 : $\underline{s}$ à 2,13ppm ; 2 C_6H_5 - : $\underline{s}$ à 7,26ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+} = 422$.

Le produit le plus polaire (0,005g), élué par le chloroforme-méthanol 80-20, a été identifié à 110 (CCM, Spectres IR, de RMN et de masse).

SYNTHESE DE LA N-METHYL- β -PHENYL- β -ALANINE-(2S)

115 D(-) N-benzyloxycarbonyl- α -phénylglycine

Selon la même technique que celle qui a permis de préparer 69 à partir de 37, 1,51g de D(-) α -phénylglycine fournissent 2,5g de 115 qui cristallise dans l'éther-éther de pétrole. Un échantillon pour analyse est recristallisé dans l'éther.

$$F = 131-2^{\circ} \quad [\alpha]_D = -125^{\circ} (\text{CHCl}_3 ; c = 1,7)$$

(litt. : F du racémique cristallisé dans $\text{CCl}_4 = 132-3^{\circ}$ (96))

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N} = 285,29$

Calc. %	C 67,36	H 5,30	N 4,91
Tr. %	67,21	5,29	4,98

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{NH}} = 3400\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1740$ et 1670cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : CH_2 : s à 5,05ppm ; CH : d à 5,32ppm ($J = 7$) qui devient un s à 5,33ppm après deutériation ; NH : 5,80ppm ; $2\text{C}_6\text{H}_5$: m à 7,25ppm ; COOH : s à 9,32ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 285$.

117 D(-) N-benzyloxycarbonyl benzylaminyl diazométhylcétone

A une solution de 1g de 115 dans 10cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre, additionnée de $0,39\text{cm}^3$ de N-méthyl morpholine anhydre, sont ajoutés, à -10° , sous agitation magnétique, $0,48\text{cm}^3$ de chlorure d'isobutoxycarbonyle. Le mélange réactionnel est ensuite laissé à la même température pendant 20 minutes, toujours avec agitation. Puis le chlorhydrate de N-méthyl morpholine formé est éliminé par filtration sur schott et lavé par du tétrahydrofuranne anhydre froid. Le filtrat (solution de l'anhydride mixte 116), maintenu à 0° , est additionné de 10cm^3 d'une solution étherée de diazométhane (97). Le mélange réactionnel est laissé pendant une heure sous agitation magnétique à 0° puis

pendant une nuit à 4°. Il est ensuite concentré sous vide à une température inférieure à 30°, puis repris par de l'éther. La solution étherée est lavée par une solution à 5% de carbonate acide de sodium, puis à l'eau. Elle fournit un résidu de 1,14g qui est chromatographié sur 46g de silice. L'élution par le benzène-hexane 4-1 fournit 0,05g de 122, puis par le benzène 0,8g de 117 qui cristallise dans l'éther-éther de pétrole. Un échantillon pour analyse est recristallisé dans l'éther.

$$F = 88^\circ$$

$$[\alpha]_D = -270^\circ \quad (\text{CHCl}_3; c = 1)$$

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3 = 309,31$

Calc. %	C 66,01	H 4,89	O 15,52	N 13,59
Tr. %	65,81	4,93	15,46	13,52

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{NH}} = 3330\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CHN}_2} = 3080\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{N}_2} = 2100\text{cm}^{-1}$;

$\nu_{\text{CO}} (\text{uréthane}) = 1695\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{cétone}) = 1640\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : CH_2 : s à 5,08ppm ; CHN_2 : s à 5,21ppm ; CH : d à 5,24ppm ($J = 6,5$) ; NH : d à 6,22ppm ($J = 6,5$) ; $2 \text{ C}_6\text{H}_5$: 2 s à 7,32 et 7,35ppm.

Spectre de masse : pas de pic M^{+} mais un pic à m/e 240 (M-69).

122 N-benzyloxycarbonyl D-phénylglycinate de méthyle

Produit secondaire obtenu lors de la préparation de 117 à partir de 115, 122 ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{NH}} = 3350\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1700$ à 1750cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : OCH_3 : s à 3,70ppm ; CH_2 : s à 5,09ppm ; CH : d à 5,36ppm ($J = 7,5$) ; C_6H_5 : 2 s à 7,32 et 7,35ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+} = 299$.

118 (-) N-benzyloxycarbonyl- β -phényl- β -alaninate de méthyle (S)

Une solution de 0,05g de benzoate d'argent sec (72) dans 1cm³ de triéthylamine anhydre est ajoutée, sous agitation magnétique et à température ambiante, à une solution de 0,5g de 117 dans 3cm³ de méthanol anhydre.

L'agitation est maintenue pendant 2,5 heures (le dégagement d'azote a alors complètement cessé). Le mélange réactionnel est ensuite filtré et le précipité lavé par du méthanol. Le filtrat est évaporé puis repris par du chloroforme. La solution organique ainsi obtenue est lavée par une solution à 5% de carbonate acide de sodium puis à l'eau. Elle fournit un résidu de 0,52g qui est chromatographié sur 20g de silice. L'élution par le benzène-hexane 1-1 puis par le benzène fournit 0,45g de 118, qui cristallise dans l'éther-éther de pétrole. Un échantillon pour analyse est recristallisé dans l'éther.

$$F = 66^\circ \quad [\alpha]_D = -19^\circ \quad (\text{CHCl}_3 ; c = 1)$$

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N} = 313,34$

Calc. %	C 68,99	H 6,11	O 20,43	N 4,47
Tr. %	68,82	6,03	20,29	4,56

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{NH}} = 3480\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{ester}) = 1740\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{uréthane}) = 1695\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : $\text{CH}_2\text{-CH}$: $\underline{d}$ à 2,85ppm ($J = 6$) ; O-CH_3 : $\underline{s}$ à 3,57ppm ; CH_2O : $\underline{s}$ à 5,08ppm ; CH : $\underline{t}$ à 5,22ppm ($J = 6$) ; $2 \text{C}_6\text{H}_5$: $\underline{s}$ à 7,30ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 313$.

119 β -phényl- β -alaninate de méthyle (S)

0,6g de 118 en solution dans 15cm^3 de méthanol, acidifiés par $0,18\text{cm}^3$ d'HCl, sont hydrogénés en présence de 0,15g de charbon palladié à 10% pendant 4 heures à la température ambiante et sous la pression atmosphérique. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par deux fois par de l'éthanol absolu et évaporé, afin d'éliminer l'excès d'HCl. Le chlorhydrate de 119 ainsi obtenu cristallise dans l'éthanol absolu (0,35g).

$$F = 179^\circ \quad [\alpha]_D = +7,8^\circ \quad (\text{CH}_3\text{OH} ; c = 2).$$

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}, \text{HCl} = 215,677$

Calc. %	C 55,69	H 6,54	N 6,49	Cl 16,44
Tr. %	55,62	6,48	6,58	16,67

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{N-H}} = 2020\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1730\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (D_2O) : CH_2 : $\underline{d}$ à 3,22ppm ($J = 7$) ; OCH_3 : $\underline{s}$ à 3,72ppm ;

CH : $\underline{t}$ à 4,87ppm ($J = 7$) ; $C_6H_5^-$: $\underline{s}$ à 7,52ppm.

Spectre de masse : $M^{+} = 179$.

90 β -phényl- β -alanine (S)

0,54g de chlorhydrate de 119 sont dissous dans 10cm³ de méthanol-lessive de soude 4-1 et le contact est maintenu pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite acidifié à pH 4 par addition d'HCl et évaporé à sec. Le résidu est repris par le mélange chloroforme-éthanol absolu 85-15. Après élimination des sels par filtration, le filtrat, évaporé à sec, fournit 0,5g de chlorhydrate de 90. L'acide aminé libre cristallise dans l'eau. $F = 225^\circ$.

Analyse : $C_9H_{11}O_2N = 165,19$

Calc. %	C 65,44	H 6,71	O 19,37	N 8,48
Tr. %	65,24	6,57	19,32	8,77

120 (-) N-formyl- β -phényl- β -alanine (S)

1,25cm³ d'anhydride acétique sont ajoutés, à 0°, sous agitation magnétique, à une solution de 0,3g de 119 dans 3,75cm³ d'acide formique. L'agitation est maintenue pendant 8 heures, puis pendant encore 5 minutes après addition de 1,5cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est repris par du chloroforme-éthanol puis évaporé, afin d'éliminer l'excès d'acide formique et d'anhydride acétique, puis par de l'eau et enfin par de l'acétate d'éthyle.

La solution organique, lavée, fournit un résidu de 0,325g de 120 qui cristallise dans l'eau.

$F = 139-141^\circ$ $[\alpha]_D = -114^\circ$ (éthanol absolu ; $c = 2$)

[litt. $F = 138-142^\circ$ $[\alpha]_D = -114^\circ,4$ (éthanol ; $c = 10$) (62)

133,5-136° -114°,5 (éthanol ; $c = 2$) (64)

-113°,3 (éthanol) (61)

134-135° -118°,2 (éthanol ; $c = 1,2$) (63)]

Analyse : $C_{10}H_{11}O_3N = 193,20$

Calc. %	C 62,16	H 5,74	O 24,85	N 7,25
Tr. %	62,38	5,76	25,07	7,33

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{CO}} = 1735, 1720 \text{ et } 1660 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (D_2O) : CH_2 : d à 2,93ppm ($J = 7$) ; CH : t à 5,33ppm ($J = 7$) ;
 C_6H_5 - : s à 7,37ppm ; CHO : s à 8,05ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+} = 193$.

N-méthylation de 118

=====

A une solution de 2g de 118 sec dans 70 cm^3 de diméthylformamide anhydre sont ajoutés 2 cm^3 d'iodure de méthyle fraîchement distillé et 3,36g d'oxyde d'argent préparé selon (75). Le mélange réactionnel est chauffé à 40° pendant 20 heures puis filtré. Le filtrat est dilué par 400 cm^3 d'éther. Cette phase organique est lavée deux fois par 200 cm^3 d'une solution à 5% de cyanure de potassium, puis à l'eau. Elle fournit un résidu huileux (2,10g) formé par un mélange de 118, de 121 et de cinnamate de méthyle, dans lequel 121 prédomine nettement, mais à partir duquel il n'est pas isolable.

Hydrogénation catalytique de ce mélange

Les 2,1g de ce mélange sont dissous dans 40 cm^3 de méthanol, acidifiés par $0,6 \text{ cm}^3$ d'HCl et hydrogénés en présence de 0,4g de charbon palladié à 10% pendant 4 heures, à la température ambiante et sous la pression atmosphérique. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'eau et extrait trois fois par du chlorure de méthylène afin d'éliminer le phényl-propionate de méthyle. La phase aqueuse est ensuite alcalinisée par addition d'ammoniaque puis extraite par du chlorure de méthylène. La phase organique fournit un résidu de 1,045g formé par le mélange des deux aminoesters 119 et 63.

Séparation de l'aminoester 63

=====

1,045g du mélange de 119 et 63 sont dissous dans 10 cm^3 d'éthanol absolu et additionnés de $0,5 \text{ cm}^3$ de salicylaldéhyde. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 15 minutes puis est laissé pendant 6 heures sous agitation magnétique à température ambiante. Il est ensuite évaporé à siccité, repris par du chloroforme, acidifié par addition d'HCl et la phase organique est extraite par de l'eau :

- La phase organique, décantée, fournit un résidu huileux jaune qui est le N-salicylidène- β -phényl- β -alaninate de méthyle 123 ;

- La phase aqueuse acide est alcalinisée par addition d'ammoniaque puis

extraite par du chloroforme. La phase chloroformique fournit un résidu de 0,95g de 63.

121 N-benzyloxycarbonyl-N-méthyl-β-phényl-β-alaninate de méthyle

Les déterminations spectrales de 121 ont été effectuées sur le racémique, obtenu par estérification par le diazométhane de 69, selon la technique habituelle. Ce produit cristallise dans l'éther-éther de pétrole. F = 85°.

Spectre I.R. (nujol) : ν_{CO} (ester) = 1735cm^{-1} ; ν_{CO} (uréthane) = 1680cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : NCH_3 : s à 2,72ppm ; $\text{CH}_2\text{-CH}$: d à 2,98ppm (J = 8) ;
 OCH_3 : s à 3,61ppm ; CH_2O : s à 5,18ppm ; CH : t
à 5,84ppm (J = 8) ; 2 C_6H_5 : 2 s à 7,28 et 7,35ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+} = 327$.

63 N-méthyl-β-phényl-β-alaninate de méthyle (S)

63 ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{CO}} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : NCH_3 : s à 2,27ppm ; CH_2 : 2 d à 2,67ppm (J = 7,5)
et 2,65ppm (J' = 6,5) ; OCH_3 : s à 3,62ppm ; CH :
dd à 3,97ppm (J = 7,5 ; J' = 6,5) ; NH : s à 1,87ppm
(disparaît par deutériation) ; C_6H_5 : s à 7,30ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+} = 193$.

Le chlorhydrate de 63 cristallise dans l'éthanol absolu.

F = 175° $[\alpha]_{\text{D}} = -5,5^\circ$ (CH_3OH ; c = 1)

Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$, HCl = 229,703

Calc. %	C 57,51	H 7,02	N 6,10	Cl 15,44
Tr. %	57,60	6,76	5,90	15,74

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{N-H}}$ = 2440cm^{-1} ; $\nu_{\text{CO}} = 1735\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (D_2O) : $N-CH_3$: $\underline{s}$ à 2,61ppm ; CH_2 : 2 $\underline{d}$ à 3,24ppm ($J = 8$) et 3,27ppm ($J' = 6,5$) ; OCH_3 : $\underline{s}$ à 3,65ppm ; CH : $\underline{dd}$ à 4,67ppm ($J = 8$; $J' = 6,5$) ; $C_6H_5^-$: $\underline{s}$ à 7,48ppm.

123 N-salicylidène- β -phényl- β -alaninate de méthyle (S)

Spectre I.R. (film) : $\nu_{CO} = 1740cm^{-1}$; $\nu_{C=N} = 1635cm^{-1}$.

Spectre de R.M.N. ($CDCl_3$) : CH_2 : 2 $\underline{d}$ à 2,94ppm ($J = 6,25$) et 2,97ppm ($J' = 7,75$) ; OCH_3 : $\underline{s}$ à 3,61ppm ; $CH-CH_2$: $\underline{dd}$ à 4,86ppm ($J = 6,25$; $J' = 7,75$) ; $C_6H_4<$: $\underline{m}$ entre 6,70 et 7,40ppm ; $C_6H_5^-$: $\underline{s}$ à 7,30ppm ; $\underline{CH=N}$: $\underline{s}$ à 8,38ppm.

Spectre de masse : $M^{+*} = 283$.

37 (-) N-méthyl- β -phényl- β -alanine (S)

Par saponification selon la technique habituelle (cf. la préparation de 90 à partir de 119), 1,2g de 63 fournissent 1,27g de chlorhydrate de 37. L'acide aminé libre cristallise dans le mélange méthanol-éther.

$F = 162^\circ$ $[\alpha]_D = -47^\circ$ (méthanol ; $c = 1,7$)

[litt. : $F = 150^\circ$ $[\alpha]_D = -35,5^\circ$ (méthanol) (61)]

Analyse : $C_{10}H_{13}O_2N = 179,21$

Calc. %	C 67,02	H 7,31	O 17,86	N 7,82
Tr. %	66,82	7,21	17,80	7,95

Spectre de R.M.N. (D_2O) : NCH_3 : $\underline{s}$ à 2,59ppm ; CH_2 : 2 $\underline{d}$ à 2,89ppm ($J = 7,25$) et 2,93ppm ($J' = 7,25$) ; CH : $\underline{t}$ à 4,48ppm ($J = J' = 7,25$) ; $C_6H_5^-$: $\underline{s}$ à 7,50ppm.

Spectre de masse : $(M + 1)^{+*} = 180$.

124 N-benzyloxycarbonyl-N-méthyl-β-phényl-β-alanyl-L-α-alaninate de méthyle

1,025cm³ de triéthylamine anhydre puis 0,705cm³ de chlorure d'éthoxy-carbonyle anhydre sont ajoutés à une solution de 2,3g de 69 sec dans 40cm³ de tétrahydrofurane anhydre, à -15°, sous agitation magnétique. Après 10 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est additionné, toujours à -15°, d'une solution de 1,02g de chlorhydrate de L-α-alaninate de méthyle (98) dans 20cm³ de diméthylformamide anhydre, puis de 1,025cm³ de triéthylamine anhydre. L'agitation est maintenue pendant encore 5 minutes à -15° puis pendant 20 minutes à température ambiante. Les sels formés sont éliminés par filtration et le filtrat, évaporé à sec, laisse un résidu qui est repris par du chlorure de méthylène. La solution organique est lavée successivement par de l'eau chlorhydrique, de l'eau, une solution aqueuse à 5% de carbonate acide de sodium puis de l'eau. Le résidu obtenu ensuite est chromatographié sur silice. L'élution par le chlorure de méthylène fournit 1,9g de 124 pur en CCM, qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

- 89 racémique conduit à un mélange de diastéréoisomères S-L et R-L en quantités égales, non séparables ;
- 89 (S) conduit au diastéréoisomère S-L pur.

Spectre I.R. (film) : $\nu_{\text{NH}} = 3300\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{ester}) = 1740\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{uréthane}) = 1680-90\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{amide}) = 1660\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl₃) : CH-CH₃ : dérivé S-L : $\underline{d}$ à 1,32ppm (J = 7)
R-L : $\underline{d}$ à 1,28ppm (J = 7)

NH-CH-CH₃ : $\underline{q}$ dédoublé à 4,53ppm (J = 7 ; J' = 7) ;
NCH₃ : $\underline{s}$ à 2,77ppm ; OCH₃ : $\underline{s}$ à 3,65ppm ; CH₂O : $\underline{s}$ à 5,17ppm ; 2 C₆H₅ : 2 $\underline{s}$ à 7,27 et 7,32ppm.

Spectre de masse : M⁺• = 398.

125 N-benzyloxycarbonyl-N-méthyl-β-phényl-β-alanyl-L-α-alanine

1,35g du mélange de diastéréoisomères R-L et S-L de 124 sont dissous dans 10cm³ de méthanol-lessive de soude 4-1 et le contact est maintenu pendant trois heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué à l'eau, acidifié à pH 4 par addition d'HCl puis extrait par de l'éther. Un produit cristallise, au sein de la phase étherée, qui est alors séparé et séché (0,6g) : il s'agit du diastéréoisomère R-L de 125. Le filtrat étheré est évaporé (0,68g) ; il est constitué principalement par le diastéréoisomère S-L de 125.

Par une saponification similaire, le diastéréoisomère S-L de 124 conduit au diastéréoisomère S-L pur de 125.

a) Diastéréoisomère R-L de 125 :

F = 205-207°

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{NH}} = 3310\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{acide}) = 1740\text{cm}^{-1}$;
 $\nu_{\text{CO}} (\text{uréthane}) = 1680\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{amide}) = 1635\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CD_4O) : $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{d}}$ à 1,32ppm ($J = 7$) ; NCH_3 : $\underline{\text{s}}$ à 2,76ppm ;
 $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{d}}$ à 2,94ppm ($J = 8$) ; $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{q}}$ à 4,37ppm
($J = 7$) ; CH_2O : $\underline{\text{s}}$ à 5,17ppm ; $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{t}}$ à 5,82ppm
($J = 8$) ; 2 C_6H_5 : 2 $\underline{\text{s}}$ à 7,30 et 7,33ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+} = 384$.b) Diastéréoisomère S-L de 125 :

Spectre de R.M.N. (CD_4O) : $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{d}}$ à 1,34ppm ($J = 7$) ; NCH_3 : $\underline{\text{s}}$ à 2,73ppm ;
 $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{d}}$ à 2,94ppm ($J = 8$) ; $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{q}}$ à 4,40ppm
($J = 7$) ; CH_2O : $\underline{\text{s}}$ à 5,17ppm ; $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{t}}$ à 5,82ppm
($J = 8$) ; 2 C_6H_5 : 2 $\underline{\text{s}}$ à 7,27 et 7,30ppm.

Hydrogénolyse de 125

=====

0,384g de 125 sont dissous dans 15cm^3 de méthanol, acidifiés par $0,1\text{cm}^3$ d'HCl et hydrogénés, en présence de 0,075g de charbon palladié à 10%, à la température ambiante et sous la pression atmosphérique, pendant 4 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu (0,32g) est formé de deux produits : 126 et 127. Il est repris par de l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par du chloroforme.

. La phase organique fournit l'ester 127.

. La phase aqueuse est évaporée à sec et le résidu repris par le mélange chloroforme-éthanol absolu 85-15. Les sels sont éliminés par filtration et le filtrat évaporé à sec. On obtient ainsi le chlorhydrate du dipeptide 126.

126 N-méthyl- β -phényl- β -alanyl-L- α -alanine

a) Le chlorhydrate du diastéréoisomère R-L cristallise dans l'éthanol absolu-acétone. F = 213-4°.

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{NH}} = 3250\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1640\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (D_2O) : $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{d}}$ à 1,17ppm ($J = 7$) ; NCH_3 : $\underline{\text{s}}$ à 2,63ppm ;
 $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{d}}$ à 3,10ppm ($J = 8,5$) et 3,15ppm ($J' = 6,5$) ;
 $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{q}}$ à 4,09ppm ($J = 7$) ; $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{dd}}$ à 4,62ppm
($J = 8,5$; $J' = 6,5$) ; C_6H_5 : $\underline{\text{s}}$ à 7,53ppm.

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 250$.

b) Le chlorhydrate du diastéréoisomère S-L ne cristallise pas.

Spectre de R.M.N. (D_2O) : $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{d}}$ à 1,30ppm ($J = 7$) ; NCH_3 : $\underline{\text{s}}$ à 2,62ppm ;
 $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{d}}$ à 3,10ppm ($J = 7,5$) et 3,11ppm ($J' = 6,5$) ;
 $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{q}}$ à 4,15ppm ($J = 7$) ; $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{dd}}$ à 4,64ppm
($J = 7,5$; $J' = 6,5$) ; C_6H_5 : $\underline{\text{s}}$ à 7,50ppm.

c) Le diastéréoisomère S-L libre cristallise dans l'acétone-éther-
éther de pétrole.

$F = 198^\circ$ $[\alpha]_{\text{D}} = -27,5^\circ$ (CH_3OH ; $c = 1$)

127 N-méthyl- β -phényl- β -alanyl-L- α -alaninate de méthyle

a) Le diastéréoisomère R-L cristallise dans l'éther-éther de pétrole
 $F = 75^\circ$.

Spectre I.R. (nujol) : $\nu_{\text{NH}} = 3300\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} (\text{ester}) = 1745\text{cm}^{-1}$;

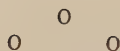
$\nu_{\text{CO}} (\text{amide}) = 1640\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : CH_3NH : $\underline{\text{s}}$ à 1,90ppm (disparaît par deutériation) ;
 $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{d}}$ à 1,33ppm ($J = 7$) ; NCH_3 : $\underline{\text{s}}$ à 2,31ppm ;
 $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{d}}$ à 2,51ppm ($J = 5,75$) et 2,54ppm ($J' = 7,75$) ;
 OCH_3 : $\underline{\text{s}}$ à 3,74ppm ; $\text{CH}-\text{CH}_2$: $\underline{\text{dd}}$ à 3,90ppm ($J = 5,75$;
 $J' = 7,75$) ; $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\underline{\text{q}}$ dédoublé à 4,58ppm ($J = 7$;
 $J' = 7$) ; C_6H_5 : $\underline{\text{s}}$ à 7,30ppm ; $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}$: $\underline{\text{d}}$ à 7,80ppm
($J' = 7$).

Spectre de masse : $\text{M}^{+\bullet} = 264$.

b) Le diastéréoisomère S-L ne cristallise pas dans les solvants usuels

Spectre de R.M.N. (CDCl_3) : $\text{NH}-\text{CH}_3$: s à 1,97ppm (disparaît par deutériation) ;
 $\text{CH}-\text{CH}_3$: d à 1,38ppm ($J = 7$) ; NCH_3 : s à 2,28ppm ;
 $\text{CH}-\text{CH}_2$: 2 d à 2,53ppm ($J = 5,75$) et 2,55ppm
 ($J' = 7,5$) ; OCH_3 : s à 3,72ppm ; $\text{CH}-\text{CH}_2$: dd à
 3,88ppm ($J = 5,75$; $J' = 7,5$) ; $\text{CH}-\text{CH}_3$: q dédoublé
 à 4,57ppm ($J = 7$; $J' = 7$) ; C_6H_5- : s à 7,29ppm ;
 $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}$: d à 7,90ppm ($J' = 7$).

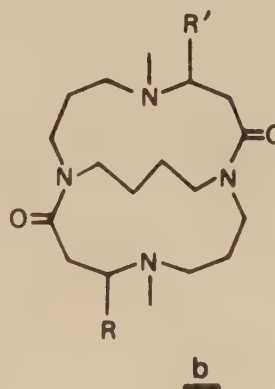
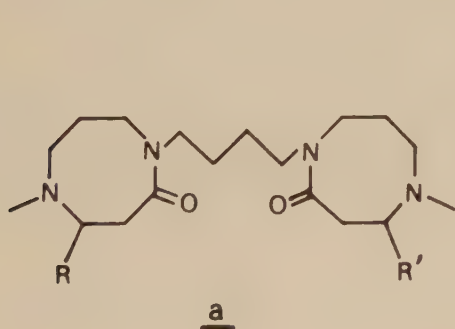


CONCLUSION

Au cours de ce travail, quatre alcaloïdes nouveaux ont été isolés des feuilles de l'Homalium pronyense Guillaum. (Flacourtiacées) :

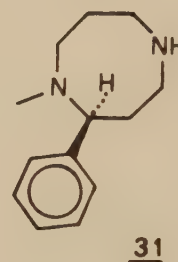
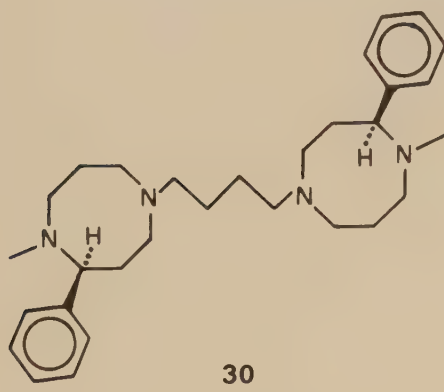
- l'homaline
- l'hopromine
- l'hoprominol
- l'hopromalinol

L'étude de leurs spectres et des produits obtenus au cours de leur dégradation chimique a mis en évidence une grande similitude structurale entre ces quatre alcaloïdes. Ces premiers résultats ont permis de proposer, pour chacun d'eux, deux structures isomères correspondant aux types a et b, entre lesquelles le choix s'est néanmoins révélé impossible.



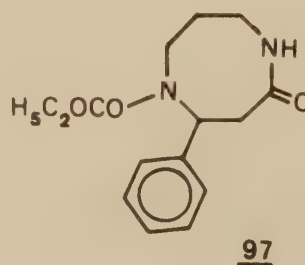
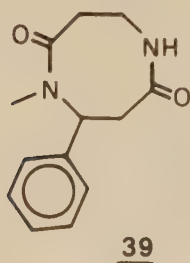
Homaline	:	$R = R' = C_6H_5$
Hopromine	:	$R = C_5H_{11}$; $R' = C_7H_{15}$
Hoprominol	:	$R = C_5H_{11}$; $R' = C_7H_{15}^O$
Hopromalinol	:	$R = C_6H_5$; $R' = C_7H_{15}^O$

La structure du principal d'entre eux, l'homaline, a été démontrée, et sa configuration absolue établie, par la synthèse totale stéréosélective de son dérivé réduit, la bisdihydrodesoxohomaline 30, dérivé qui a conservé la structure cyclique initiale.



Le premier stade de cette synthèse a été la préparation, à partir de la N-méthyl-β-phényl-β-alanine, du méthyl-1 phényl-2 diaza-1,5 cyclooctane-(2S) 31 :

- par réduction du méthyl-1 phényl-2 dioxo-4,8 diaza-1,5 cyclooctane 39 : cette réaction s'est soldée par un échec, attribué à la présence de deux fonctions amide intracycliques ;
- par réduction de l'éthoxycarbonyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane 97 : cette réaction a fourni un mélange de deux diamines cycliques isomères (31 et son isomère de position), qui n'ont pas pu être distinguées, à ce stade, sans ambiguïté ;
- par réduction du méthyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane 81.





La préparation de l'amide cyclique 81 par cyclisation du diamino-acide 80 a posé un problème particulier. Les difficultés rencontrées ont été attribuées à la présence d'une fonction amine tertiaire basique dans la molécule de 80. La cyclisation a finalement pu être effectuée après protection de cette fonction amine tertiaire par protonation dans des conditions particulières.

L'ensemble de ces essais préliminaires ayant été effectué à partir de la N-méthyl-β-phényl-β-alanine racémique, la synthèse de la bisdihydro-desoxohomaline 30 a été, dans un deuxième temps, réalisée à partir de l'énantiomère (S) de ce β-aminoacide. Celui-ci a été préparé de façon stéréospécifique à partir de la D(-) phénylglycine par homologation de la chaîne carbonée selon la méthode de ARNDT-EISTERT, suivie d'une N-méthylation.

La structure de l'homaline a ainsi été démontrée comme étant celle du butylène-5,5' di-(méthyl-1 phényl-2 oxo-4 diaza-1,5 cyclooctane)-(2S,2'S).

Une structure du même type a été postulée pour les autres alcaloïdes de l'Homalium pronyense.

Au cours de ce travail, diverses synthèses de diaza et tétraazacycloalcanes ont, par ailleurs, été effectuées, mettant à profit les méthodes mises au point précédemment.

Il est vraisemblable que les quatre alcaloïdes de l'Homalium pronyense dérivent biogénétiquement de la condensation de divers acides α-β insaturés aliphatiques ou aromatiques, ou de leurs précurseurs, qui peuvent être les acides aminés correspondants, et de la spermine N₁,N₄-diméthylée. Ils peuvent être ainsi rapprochés d'autres alcaloïdes comportant dans leur molécule un élément de spermine ou de spermidine. Un nouveau groupe d'alcaloïdes, les "Alcaloïdes macrocycliques dérivés de la spermine et de la spermidine", semble donc devoir être individualisé.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 M.-M. JANOT, Monographie "Alcaloïdes" in Encyclopaedia Universalis, Paris, 1968, p. 575.
- 2 JACQUIN, Enum. Pl. Carib., 1760, 5
Stirp. Amer., 1763, 173, t. 183, f. 72.
- 3 Index Kewensis, 1ère édition.
- 4 G. BENTHAM et J.D. HOOKER, Genera Plantarum, Londres, 1862-3, tome 1, p. 800.
- 5 H. BAILLON, Dictionnaire de Botanique, Paris, 1876, p. 424.
- 6 G. BENTHAM, Proceedings of the Linnean Society, 1er Juillet 1859.
- 7 A. ENGLER, Die Naturlichen Pflanzenfamilien, Leipzig 1925, t. 21, p. 424.
- 8 A. ENGLER et O. DRUDE, Die Vegetation der Erde, Leipzig, 1921, t. 9, vol. 3/2, p. 578.
- 9 A.K. BEDEVIAN, Illustrated Polyglottic Dictionary of Plant Names. Le Caire 1936.
- 10 A. LEMEE, Dictionnaire descriptif et synonymique des genres des plantes phanérogames, Brest 1931.
- 11 A. GUILLAUMIN, Flore de la Nouvelle-Calédonie, Paris, 1948, p. 221.
- 12 A. ENGLER, Syllabus der Pflanzenfamilien, 12e. éd. Berlin, 1964, t. 2, p. 323.
- 13 L.J. WEBB, An Australian Phytochemical Survey, Part II. C.S.I.R.O Australia Bulletin n° 268, Melbourne 1952.
- 14 A. GUILLAUMIN, Bull. Mus. Hist. Nat. Paris, 1932, Série II, 4, 693.
- 15 . M. PAIS, G. RATLE, R. SARFATI et F.-X. JARREAU, C.R. Acad. Sci., 1968, 266, série C, 37 ;

- . M. PAIS, G. RATLE, R. SARFATI et F.-X. JARREAU, C.R. Acad. Sci., 1968, 267, série C, 82.
- 16 M. PAIS, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris, 1965.
- 17 J. MARCHAND, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris, 1970.
- 18 M. PAIS et F.-X. JARREAU, Peptide Alkaloids in Chemistry and Biochemistry of aminoacids, peptides and proteins, B. WEINSTEIN ed. Marcel DEKKER Inc. New-York, 1971, p. 127.
- 19 J. SAUER et H. PRAHL, Tetrahedron Letters, 1966, 25, 2863.
- 20 M. RIVIERE et A. LATTES, Bull. Soc. chim., 1967, 2539.
- 21 R. CAUBERE et M.F. HOCHU, Bull. Soc. chim., 1968, 459.
- 22 D. HERLEM-GAULIER, F. KHUONG-HUU-LAINE et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim. 1966, 3476.
- 23 J.M. AIACHE, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Clermont-Ferrand, 1968.
- 24 K. BOWDEN, J.M. HEILBRONN, E.R.H. JONES et B.C.L. WEEDON, J. chem. Soc., 1946, 39.
- 25 G. RATLE, X. MONSEUR, B.C. DAS, J. YASSI, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1966, 2945.
- 26 H. AUDIER, A. DIARA, M. de J. DURAZO, M. FETIZON, P. FOY et W. VETTER, Bull. Soc. chim., 1963, 2827.
- 27 R. SARFATI, M. PAIS et F.-X. JARREAU, Bull. Soc. chim., 1971, 255.
- 28 C.C. HOWARD et W. MARCKWALD, Chem. Ber., 1899, 32, 2038.
- 29 . E.L. BUHLE, A.M. MOORE et F.Y. WISELOGLE, J. amer. chem. Soc., 1943, 65, 29.
- . H. STETTER et H. SPANGENBERGER, Chem. Ber., 1958, 91, 1982.
- 30 W.R. VAUGHAN, R.S. KLONOWSKI, R.S. Mc ELHINNEY et B.B. MILLWARD, J. org. Chem., 1961, 26, 138.
- 31 . C.A. GROB et O. SCHIER, Ciba Ltd, Brevet Ger 1.104.516 (Chem. Abstr., 1962, 57, 7288).
- . E. JUCKER et A. LINDENMAN, Sandoz Ltd, Brevet Suisse 412.893 (Chem. Abstr., 1968, 68, P. 105243).
- 32 . Sandoz Ltd, Brevet Belge 613.566 (Chem. Abstr., 1963, 58, P. 1481).
- . E. JUCKER, A.J. LINDENMAN et J. GMUENDER, Sandoz Ltd, Brevet Suisse 383.392 (Chem. Abstr., 1965, 62, P. 16283).
- 33 F.F. BLICKE, Brevet U.S. 3.117.963 (Chem. Abstr., 1964, 60, P. 9298).
- 34 . J.K.N. JONES, R. KOLINSKI, H. PIOTROWSKA et T. URBANSKI, Bull. Acad. Polon. Sci., classe III, 1956, 4, 521 (Chem. Abstr., 1957, 51, 8765).
- . J.K.N. JONES, R. KOLINSKI, H. PIOTROWSKA et T. URBANSKI, Rocznicki chem., 1957, 31, 101 (Chem. Abstr., 1957, 51, 14718).
- . R. KOLINSKI, H. PIOTROWSKA et T. URBANSKI, J. chem. Soc., 1958, 2319.

- 35 . V.R. GAERTNER, Tetrahedron, 1967, 23, 2123.
- . W.W. PAUDLER et A.G. ZEILER, J. org. Chem., 1967, 32, 2425.
- . W.W. PAUDLER, G.R. GAPSKI et J.M. BARTON, J. org. Chem., 1966, 31, 277.
- . V.R. GAERTNER (Monsanto C°) Brevet U.S. 3.236.837 (Chem. Abstr., 1966, 64, 12706).
- . M.W. WILLIAMS, J. org. Chem., 1968, 33, 3946.
- 36 A.P. THERENT'EV, A.N. KOST et K.I. CHURSINA, Zh. obshch. Khim., 1951, 21 268 (Chem. Abstr., 1951, 45, 7008).
- 37 . W.L. YOST et R.B. MARGERISON, Ciba Ltd, Brevet Fr. 1.378.964 (Chem. Abstr. 1965, 62, 13159).
- . W.L. YOST et R.B. MARGERISON, Ciba Corp., Brevet U.S. 3.247.206 (Chem. Abstr., 1966, 64, 19641).
- 38 F. POPPELSORF et R.C. MIERLY, J. org. Chem., 1961, 26, 131.
- 39 H. SEKIGUSHI, C.R. Acad. Sci., 1963, 256, 4012.
- 40 M. ROTHE, I. ROTHE, T. TOTH et K.D. SHEFFEN, Proceedings of the Eight European Peptide Symposium, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1967, p. 8.
- 41 M.M. SHERYAKIN, Yu. A. OVCHINNIKOV, V.I. IVANOV et A.A. KIRYUSHKIN, Tetrahedron, 1963, 19, 995.
- 42 R.O. STUDER et W. LERGIER, Helv. chim. Acta, 1965, 48, 460.
- 43 J.C. SHEEHAN et W.H. RICHARDSON, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 6329.
- 44 R.A. BOISSONNAS et I. SCHUMANN, Helv. chim. Acta, 1952, 35, 2229.
- 45 . M. GOODMAN et K.C. STUEBEN, J. org. Chem., 1962, 27, 3409.
- . J. KOVACS, L. KISFALUDY et M.Q. CEPRINI, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 183.
- 46 . N.A. SMART, G.T. YOUNG et M.W. WILLIAMS, J. chem. Soc., 1960, 3902.
- . G.W. ANDERSON, J.E. ZIMMERMAN et F.M. CALLAHAN, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 1338.
- 47 G.W. KENNER et R.J. STEDMAN, J. chem. Soc., 1952, 2069.
- 48 V.M. RODIONOV et E.V. YAVORSKAYA, Zh. obshch. Khim., 1953, 23, 983 (Chem. Abstr., 1954, 48, 8755).
- 49 M.J. KORNETT, Poo Anthio et Sip Ie Tan, J. org. Chem., 1968, 33, 3637.
- 50 G.I. GLOVER, R.B. SMITH et H. RAPOPORT, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 2003.
- 51 J. DALE et K. TITLESTAD, Chem. Comm., 1969, 656.
- 52 M. WRONSKI et J. BOGDANSKI, Zeszyty Nauk. Uniw. Lodz, 1963, 14 (série II) 153 (Chem. Abstr., 1965, 62, 3903).
- 53 P.F. BUTSKUS, Izvest. Vysshikh. Ucheb. Zavedenii, Khim. i khim. Tekhnol. 1960, 3, 122 (Chem. Abstr., 1960, 54, 17275).

- 54 R.W. HOLLEY et E. SONDHEIMER, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 1326.
- 55 M. BODANSZKY, G.S. DENNING Jr. et V. du VIGNEAUD, Biochem. Preparations, 1965, 10, 122.
- 56 J.H. BILLMAN et L.C. DORMAN, J. org. Chem., 1962, 27, 2419.
- 57 T. WIELAND, J. FAESEL et W. KONZ, Ann. Chem., 1969, 722, 197.
- 58 T. WIELAND, J. FAESEL et H. FAULSTICH, Ann. Chem., 1968, 713, 201.
- 59 R.A. BOISSONNAS, Helv. chim. Acta, 1951, 34, 874.
- 60 T.B. JOHNSON, Rec. Trav. chim. Pays Bas 1929, 48, 872.
- . J. EVANS et T.B. JOHNSON, J. amer. chem. Soc., 1930, 52, 4993.
- . K. MORSCH, Monatsh. Chem., 1932, 61, 299.
- 61 E. GRAF et H. BOEDDEKER, Ann. Chem., 1958, 613, 111.
- 62 E. FISCHER, H. SCHEIBLER et R. GROH, Ber., 1910, 43, 2020.
- 63 R. LUKES, J. KOVAR, J. KLOUBEK et K. BLAHA, Coll. czech. chem. Comm., 1958, 23, 1367.
- 64 F. BERGEL et J. BUTLER, J. chem. Soc., 1961, 4047.
- 65 L. ARPESELLA, P. La MANNA et M. GRASSI, Gazz. chim. ital., 1955, 85, 1354.
- 66 F. ARNDT et B. EISTERT, Ber., 1935, 68, 200.
- 67 W. KIRMSE, Carbene chemistry, Acad. Press., 1964, p. 123.
- 68 N.C. CHATURVEDI, W.K. PARK, R.R. SMEBY et F.M. BUMPUS, J. med. Chem., 1970, 13, 177.
- 69 K. BALENOVIC, V. THALLER et L. FILIPOVIC, Helv. chim. Acta, 1951, 34, 744.
- 70 B. PENKE, J. CZOMBOS, L. BALASPIRI, J. PETRES et K. KOVACS, Helv. chim. Acta., 1970, 53, 1057.
- 71 G.W. ANDERSON, J.E. ZIMMERMAN et F.M. CALLAHAN, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 5012.
- 72 M.S. NEWMAN et P.F. BEAL III, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 5163.
- 73 R.K. OLSEN, J. org. Chem., 1970, 35, 1912.
- 74 B.C. DAS, S.D. GERO et E. LEDERER, Biochem. biophys. Res. Comm., 1967, 29, 211.
- 75 D.W. THOMAS, B.C. DAS, S.D. GERO et E. LEDERER, Biochem. biophys. Res. Comm., 1968, 32, 199.
- 76 M.E. WARREN Jr et H.E. SMITH, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 1757.
- 77 B. WEINSTEIN in Proceedings of the First American Peptide Symposium. B. WEINSTEIN et S. LANDE ed., Marcel Dekker, New York, 1970, p. 371.
- 78 B. HALPERN, D.E. NITECKI et B. WEINSTEIN, Tetrahedron Letters, 1967, 32, 3075.
- 79 B. HALPERN, L.F. CHEW et B. WEINSTEIN, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 5051.

- 80 R.S. CAHN, C.K. INGOLD et V. PRELOG, *Experientia*, 1956, 12, 81.
- 81 M.B. WATSON et G.W. YOUNGSON, *J. chem. Soc.*, 1954, 2145.
- 82 M. PAIS, R. SARFATI, F.-X. JARREAU et R. GOUTAREL, *C.R.Acad.Sci.*, 1971, 272, Série C, 1728.
- 83 K. WIESNER, D.M. Mac DONALD, C. BANKIEWICZ et D.E. ORR, *Can. J. Chem.*, 1968, 46, 1881.
- K. WIESNER, Z. VALENTA, D.E. ORR, V. LIEDE et G. KOHAN, *Can. J. Chem.*, 1968, 46, 3617.
- 84 M.M. BADAWI, A. GUGGISBERG, P. Van den BROEK, M. HESSE et H. SCHMID, *Helv. chim. Acta*, 1968, 51, 1813.
- 85 H.J. VEITH, M. HESSE et H. SCHMID, *Helv. chim. Acta*, 1970, 53, 1355.
- 86 C. MAYER, W. TRUEB, J. WILSON et C.H. EUGSTER, *Helv. chim. Acta*, 1968, 51, 661.
- W. DIETSCHÉ et C.H. EUGSTER, *Chimia Aarau* 1960, 14, 353.
- 87 C.L. GREEN, C. MAYER, C.H. EUGSTER, *Helv. chim. Acta*, 1969, 52, 673.
- 88 C. POUPAT, B. RODRIGUEZ, H.-P. HUSSON, P. POTIER et M.-M. JANOT, *C. R. Acad. Sci.*, 1969, 269, série C, 335 et références citées.
- 89 R.E. BOWMAN et H.H. STROUD, *J. chem. Soc.*, 1950, 1342.
- 90 J.P. GREENSTEIN et M. WINITZ, *Chemistry of the aminoacids*. Wiley and sons, New York, 1961, p. 895.
- 91 R.H. SIFFERD et V. du VIGNEAUD, *J. biol. Chem.*, 1935, 108, 753.
- 92 P. QUITT, J. HELLERBACH et K. VOGLER, *Helv. chim. Acta*, 1963, 46, 327.
- 93 M. BRENNER et W. HUBER, *Helv. chim. Acta*, 1953, 36, 1109.
- K. EISLER, J. RUDINGER et F. SORM, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1966, 31, 4563.
- 94 M. BODANSZKY et V. du VIGNEAUD, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, 81, 5688.
- 95 E. SCHNABEL, H. CLOSTERMEYER, J. DAHLMANS et H. ZAHN, *Ann. Chem.*, 1967, 707, 227.
- 96 H.E. ZAUGG, M. FREIFELDER, H.J. GLENN, B.W. HORROM, G.R. STONE et M.R. VERNSTEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, 78, 2626.
- 97 F. ARNDT, *Org. Synth.*, Coll. vol. 2, p. 165.
- 98 J.I. HARRIS et J.S. FRUTON, *J. biol. Chem.*, 1951, 191, 143.

-:-:-:-:-:-
 -:-:-:-:-:-
 -:-:-:-:-
 -:-:-:-
 -:-:-
 -:-
 -

Vu et approuvé :

Orsay, le 25 Octobre 1971

Le Vice-Président du Centre d'Orsay

M. STEINBERG

Service de Reprographie
C.N.R.S.
Gif

